



Impact des facteurs environnementaux sur la survenue d'une pré-éclampsie sévère

Thi Chien Tran

► To cite this version:

Thi Chien Tran. Impact des facteurs environnementaux sur la survenue d'une pré-éclampsie sévère. Gynécologie et obstétrique. Université Paris Saclay (COmUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLV057 . tel-01385631

HAL Id: tel-01385631

<https://theses.hal.science/tel-01385631>

Submitted on 21 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2016SACLV057

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE VERSAILLES SAINT-QUENTIN EN YVELINES

ÉCOLE DOCTORALE N°570
École Doctorale de Santé Publique
Spécialité de doctorat : Épidémiologie Environnementale

Par

Thi-Chiên TRAN

Impact des facteurs environnementaux sur la survenue d'une pré-éclampsie sévère

Thèse présentée et soutenue au Kremlin Bicêtre, le 29 juin 2016 :

Composition du Jury :

Monsieur BOUYER Jean	Professeur de l'Université Paris Sud	Président
Monsieur BARD Denis	Professeur de l'Université de Rennes	Rapporteur
Monsieur VAYSSIERE Christophe	Professeur de l'Université de Toulouse	Rapporteur
Madame DENEUX-THARAUX Catherine	Docteur de l'Université Paris Descartes	Examineur
Monsieur AEGERTER Philippe	Professeur de l'Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines	Directeur de thèse

Titre : Impact des facteurs environnementaux sur la survenue d'une pré-éclampsie sévère

Mots clés : Date de conception, Facteur environnement, Grossesse, Météorologie, Placenta, Pré-éclampsie

Résumé

Introduction : La pré-éclampsie (PE) est caractérisée par une hypertension associée à une protéinurie apparaissant après la 20^{ème} semaine de grossesse. Elle est l'une des complications les plus fréquentes (pouvant aller jusqu'à 10 % des grossesses).

La PE sévère est la deuxième cause de mortalité maternelle au monde. Des facteurs saisonniers et climatiques semblent impliqués. Cependant, aucune étude n'examine l'ensemble des facteurs individuels, socio-économiques et environnementaux en montrant le paramètre météorologique le plus influent ou la fenêtre d'exposition la plus influente.

Les objectifs : Déterminer i) l'impact des paramètres du soleil et des températures au début de la grossesse ; ii) le paramètre le plus influent sur le risque de la PE sévère ; iii) la fenêtre d'exposition la plus influente sur laquelle les impacts simultanés de l'ensemble des paramètres sont les plus forts.

Méthode : La population d'étude comprend toutes les grossesses uniques des femmes ayant vécu dans le département des Yvelines durant leur grossesse avec une date de conception comprise entre Mai 2007 et Mars 2013 et ayant accouché entre 22 aux 41 semaines d'aménorrhée.

Le paramètre météorologique le plus influent était identifié par la valeur de l'AIC (Critère d'Information d'Akaike) la plus faible parmi les AICs obtenues à partir des modèles de Cox ajustés sur les mêmes facteurs de confusion au niveau individuel et des facteurs socio-économiques au niveau de la commune de résidence de la mère et tour à tour un des 4 paramètres (durée d'ensoleillement, énergie solaire, température minimale, température maximale) sur 30 jours ou sur 90

jours après la date de conception. La fenêtre la plus influente a été identifiée par la valeur du ratio d'évidence le plus élevé parmi les valeurs obtenues à partir des modèles de Cox stratifiés sur la saison de conception et ajustés sur les mêmes facteurs de confusion et les conditions météorologiques de chacune des fenêtres d'exposition de 2 ou de 4 semaines durant la période d'intérêt entre 4 semaines avant la date de conception et 20 semaines après la date de conception. Ces conditions étaient déterminées à l'aide des procédures de classification des paramètres météorologiques.

Résultats : La PE sévère a été diagnostiquée chez 845 grossesses (0,8 %) sur 102909 grossesses sélectionnées.

Parmi 4 paramètres météorologiques mesurés au début de la grossesse, la température minimale sur 30 jours après la conception a été identifiée comme le paramètre le plus influent. L'augmentation du risque de la PE sévère a été liée significativement à l'augmentation de la température minimale.

La fenêtre d'exposition la plus influente se trouvait entre 6 et 7 semaines après la conception durant laquelle une condition météorologique dont le paramètre dominant était le vent réduit significativement le risque. Les résultats étaient inchangés après les analyses de sensibilités.

Conclusion : Nos résultats confirment les influences des facteurs météorologiques sur le risque de la pré-éclampsie sévère. L'identification de la fenêtre d'exposition la plus influente permet à la future recherche fondamentale de positionner plus précisément l'origine du syndrome et de construire un modèle de prévention surtout pour des grossesses à haut risque.

Title: Impacts of environmental risk factors on the occurrence of severe preeclampsia

Key words: Date of conception, Environmental factor, Meteorology, Pregnancy, Placenta, Pre-eclampsia

Abstract

Background: Pre-eclampsia is a pregnancy disorder diagnosed by the onset of hypertension and a proteinuria starting from 20 weeks of gestation onward, affecting 3-10% of pregnancies. Severe pre-eclampsia (SPE) is the second cause of maternal mortality worldwide. Pre-eclampsia varies by weather condition. However, the weather-SPE association is still unknown. The most influencing window (MIW) and impacts of multiple meteorological parameters have never been studied simultaneously.

Purpose: To study: i) the associations between SPE and maternal exposure to meteorological parameters after conception; ii) the factor that shows the strongest effect; iii) the MIW for SPE and multiple-meteorological influences on SPE on the MIW.

Methods: All singleton pregnancies of women living in the Yvelines area, France, conceiving from May 2007 to March 2013 and occurring between gestational weeks 22-41 have been prospectively registered.

Firstly, solar and temperature parameters were averaged on two exposure windows: early-pregnancy (30 days after conception) and first-trimester (90 days after conception). The meteorological parameter that had the strongest influence on SPE was identified by the smallest Akaike Information Criterion (AIC) obtained from Cox models adjusted on each averaged meteorological parameter and the same set of covariates for all models.

Secondly, for both 2- and 4-week windows, 14 meteorological parameters were classified into 3 clusters following corresponding synthetic meteorological parameters (SMPs) with identical grouping in

cluster 2. As minimum humidity, wind speed and temperature showed the strongest intra-cluster correlation for 2-week cluster 1, 2 and 3 respectively, Humidity, Wind and Temperature were assigned to corresponding 2-week SMPs. For the same way, Solar, Wind and Maximum humidity were also assigned to 4-week SMPs. We estimated SMPs for 23 2-week then 21 4-week windows during 4 weeks before to 20 weeks after conception. Evidence ratio (ER) of each window was calculated by AIC obtained from Cox models stratified by season of conception and adjusted on SMPs of the window and the same set of covariates for all models. The MIW was identified by the highest ER.

Results: SPE was diagnosed in 845 (0.8%) of 102,909 singleton pregnancies.

We report relationship between increased outdoor early-pregnancy and first-trimester temperatures or sunshine at beginning of pregnancy and a significant augmentation of the risk of severe SPE. Among the parameters, minimum average temperature during early-pregnancy showed the strongest effect.

The ER was found to be highest for week 6-7 after conception where maternal exposure to 2-week Wind SMP reduced SPE.

Sensitivity analyses provided similar results.

Conclusions: Our results suggest a sustained impact of weather conditions during early pregnancy on the risk of severe pre-eclampsia. The finding reinforces the hypotheses concerning the early aetiology. Identification of the most influencing window is important for understanding the causes of pre-eclampsia and the prevention of the syndrome.

« Pour approfondir la médecine, il faut considérer d'abord les saisons, connaître la qualité des eaux, des vents, étudier les divers états du sol et le genre de vie des habitants »

Airs, eaux, lieux
Hippocrate (460 - 377 av. J-C.)

« L'environnement est la clé d'une meilleure santé »

Conférence Ministérielle
Santé et Environnement
Londres, 1999
Organisation Mondiale de la Santé

Dédicaces

À ma fille May-Line et mon fils Jean-Anh...,

À mes parents et à mes deux frères...,

À Bruno...,

À mes cousins et mes neveux...,

À Monsieur Denis Letty et Monique son épouse...,

À Monsieur Philippe Aegerter...,

À mes amis, Cécile, Cindy, Christian, Éléonore, Isabelle, Ossama, Paule, ...,

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur le Professeur Philippe AEGERTER, mon directeur, de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse et de m'avoir toujours poussé à faire plus et mieux ..., merci de m'avoir accompagné jusque-là.

Je tiens à remercier les membres de l'école doctorale ED420, en particulier son directeur, Monsieur le Professeur Jean BOUYER pour son soutien et son écoute ainsi que son assistance Madame Audrey BOURGEOIS pour sa disponibilité et sa sollicitude au cours de ces années de thèse.

Je remercie sincèrement tous les membres du jury de cette thèse, Madame Catherine DENEUX-THARAUX, Monsieur Christophe VAYSSIERE, Monsieur Denis BARD, Monsieur Jean BOUYER et Monsieur Philippe AEGERTER, de me faire l'honneur d'avoir consacré une partie de leur temps précieux à la lecture de ce manuscrit et de l'examiner pour l'améliorer.

Je remercie l'Unité de Recherche Clinique Paris Ile-de-France Ouest de m'avoir accueillie et de m'avoir assuré des conditions matérielles et logistiques favorables au bon déroulement de ce travail.

Je tiens à remercier vivement l'ensemble des partenaires de l'Étude. Merci à l'équipe PERINAT de l'agence régional de la santé (ARS) de la région Ile-de-France, particulièrement à Monsieur Patrick ROZENBERG et à Madame Elodie LEBRETON de nous avoir fourni des données MYPA et pour Météo-France, à Monsieur Denis CENDRIER de nous avoir fourni des données Météo. Un grand merci également aux partenaires de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), de nous avoir permis d'accéder aux données de leur Institut.

Je remercie également mes collègues de travail, anciens et actuels, rencontrés pendant ces années à l'Unité de Recherche Clinique, pour leurs sourires qui ont rendu ce travail de thèse plus agréable. Je tiens à remercier tout particulièrement Jacques ROPERT, Idir GHOUT, Patricia SAMB, Roland ROUM et Nicolas PARIS pour leur grand soutien et le partage de leurs expériences très enrichissantes.

Merci à tous ceux qui ont cru en moi depuis le début.

Enfin, j'exprime toute ma reconnaissance aux trois relecteurs de ce manuscrit : Pauline GARE, Isabelle DUFFAUD et Bruno COCHE.

Productions scientifiques issue du travail de thèse

I. Articles

1. Mohamed Laaidi, Ariane Boumendil, **Thi-Chien Tran**, Hady Kaba, Patrick Rozenberg, Philippe Aegerter. Effects of meteorological conditions on pregnancy outcome: Literature review. *Environnement Risques Santé*. 2011. doi : 10.1684/ers.2011.0432
2. Mohamed Laaidi, Ariane Boumendil, **Thi-Chien Tran**, Hady Kaba, Patrick Rozenberg, Philippe Aegerter. Air pollution and pregnancy outcome: A review of the literature. *Environnement Risques Santé*. 2011. doi : 10.1684/ers.2011.0476
3. **Tran Thi-Chien**, Ariane Boumendil, Laurence Bussieres, Elodie Lebreton, Jacques Ropers, Patrick Rozenberg, and Philippe Aegerter. Are Meteorological Conditions within the First Trimester of Pregnancy Associated with the Risk of Severe Pre-Eclampsia?. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2015. doi:10.1111/ppe.12196.
4. **Tran Thi-Chien**, Jacques Ropers, Laurence Bussieres, Elodie Lebreton, Patrick Rozenberg, and Philippe Aegerter. “Severe pre-eclampsia and timing of maternal exposure to weather conditions” en cours de soumettre au journal *Epidemiology*.

II. Communications

1. DO METEOROLOGICAL CONDITIONS PLAY A ROLE IN OCCURENCE OF PREECLAMPSIA?
 - Poster presentation for the 23rd Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE) in Barcelona (13-16 September, 2011)
2. Impact des conditions météorologiques sur le risque de pré-éclampsie en Ile-de-France
 - Oral presentation for the V^e congrès international d’Epidémiologie et de Santé Publique (RESP) of Association pour le développement de l’épidémiologie de terrain (ADELF) in Bruxelles (12-14 September 2012).
3. Vulnerable window of maternal exposure to meteorological conditions and the risk of severe preeclampsia?
 - Poster presentation for the 26th Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE) in Seattle (24-28 August, 2014)

Adresse de l’équipe d’accueil :

Unité de recherche clinique Paris Ile-de-France Ouest, Centre de l’Hôpital Universitaire Amboise
Paré, 9, boulevard Charles de Gaulle, 92100, Boulogne-Billancourt

Tables des matières

Remerciements	6
Productions scientifiques issue du travail de thèse	7
Tables des matières.....	8
Liste des tableaux	12
Liste des figures.....	14
Liste des abréviations.....	17
Définitions importantes.....	19
Énoncée.....	21
Contenu du document	22
CHAPITRE 1 - CONTEXTE GLOBALE DE L'ETUDE	23
I. Introduction	24
II. Objectifs de l'étude	27
CHAPITRE 2 - REVUE DE LA LITTERATURE	28
I. Introduction	29
II. Méthodes de la revue de la littérature.....	30
III. Grossesse et pré-éclampsie.....	31
1. Grossesse	31
2. Définition de pré-éclampsie.....	31
3. Différentes formes de pré-éclampsie.....	32
4. Physiopathologie de pré-éclampsie	33
IV. Épidémiologie descriptive de pré-éclampsie.....	36
V. Complications de pré-éclampsie	38
VI. Facteurs de risque de pré-éclampsie.....	39
1. Facteurs obstétricaux liés à la grossesse en cause	40
2. Facteurs maternels.....	42
3. Facteurs paternels.....	52
4. Facteurs environnementaux	53
VII. Méthodologie - Difficultés	56
1. Durée d'étude.....	56

2.	Discordance et confusion dans la définition	56
3.	Facteurs de confusion	56
4.	Fenêtres d'exposition	57
5.	Facteurs météorologiques	57
6.	Analyse statistique	58
VIII.	Implication après la revue de la littérature.....	58
1.	Size d'étude	58
2.	Modélisations statistiques.....	59
CHAPITRE 3 - POPULATION ET METHODES		62
I.	Introduction	63
II.	Design d'étude	64
III.	Zone d'étude	65
IV.	Jeu de données	66
1.	Données MYPA.....	66
2.	Données contextuelles.....	69
3.	Données météorologiques.....	71
V.	Population.....	74
VI.	Covariables	75
VII.	Exposition et fenêtre d'exposition.....	76
1.	Exposition.....	76
2.	Fenêtre d'exposition.....	78
VIII.	Plan d'analyse statistique.....	80
1.	Data management.....	80
2.	Analyses descriptives	81
3.	Imputation multiple.....	82
4.	Modèle additif généralisé	82
5.	Classification	82
6.	Analyse multivariée	83
7.	Outils statistiques	88
CHAPITRE 4 - RESULTATS		89
I.	Introduction	90

II.	Statistique descriptive.....	91
1.	Caractéristiques de l'étude.....	91
1.	Pré-éclampsie sévère.....	110
III.	Facteurs de confusion.....	112
1.	Covariables au niveau de la commune.....	114
2.	Facteurs de confusion.....	116
IV.	Relation climat-PE sévère.....	117
1.	Impacts des paramètres météorologiques au début de la grossesse.....	117
2.	Impacts des conditions météorologiques selon la semaine de conception.....	123
V.	Saisonnalité de la pré-éclampsie sévère.....	136
1.	Moment de conception.....	137
2.	Fenêtre la plus influente.....	139
CHAPITRE 5 - DISCUSSION.....		140
I.	Introduction.....	141
II.	Points forts et originalités du travail.....	142
III.	Méthodologie.....	144
1.	Choix de la variable d'intérêt.....	144
2.	Choix des paramètres météorologiques.....	144
3.	Choix de période d'intérêt.....	146
4.	Construction des fenêtres d'exposition.....	147
5.	Durée de fenêtre d'exposition.....	148
6.	Choix des méthodes statistique.....	149
IV.	Cohérence avec la littérature.....	158
1.	Saisonnalité de pré-éclampsie.....	158
2.	Impacts des facteurs météorologiques.....	160
3.	Taux de pré-éclampsie sévère.....	160
4.	Facteurs de risque.....	161
5.	Complications.....	162
V.	Explication sur les impacts environnementaux.....	162
1.	Exposition au début de la grossesse.....	162
2.	Paramètre le plus influent sur le risque.....	163

3.	Fenêtre la plus influente sur le risque	164
4.	Durée nécessaire de la fenêtre d'exposition.....	165
5.	Conclusions discordantes dans la littérature	165
VI.	Limitation et solution	167
1.	Difficultés de conclure les impacts sur la PE précoce	167
2.	Données indisponibles.....	168
3.	Petite zone géographique.....	172
CHAPITRE 6 - CONCLUSION ET PERSPECTIVES		173
BIBLIOGRAPHIES		174
ANNEXE.....		193
I.	Tables et figure de la partie de la population et méthodes	194
1.	Paramètres météorologiques en moyennes journalières	195
2.	Variable « consommation du tabac » avant et après imputation multiple.....	204
II.	Tables de résultats	205
III.	Figures de résultats.....	212
IV.	Articles	223
V.	Communication.....	282
VI.	Formations doctorales	286

Liste des tableaux

Table 1. Critère définissant de la PE sévère	32
Table 2. Épidémiologie descriptive sur la survenue d'une pré-éclampsie dans le monde	36
Table 3. Impacts des facteurs saisonniers et climatiques sur la survenue d'une PE, revue de la littérature.....	54
Table 4. Caractéristiques des variables au niveau commune en Yvelines	70
Table 5. Mesure des données météorologiques dans des stations situées en Yvelines	73
Table 6. Données manquantes dans le registre MYPA	81
Table 7. Données liées à la grossesse.....	92
Table 8. Données liées au fœtus	94
Table 9. Données liées à la maternité.....	95
Table 10. Données liées à la commune maternelle	96
Table 11. Paramètres météorologiques en moyenne sur 2 semaines selon les mois entre le 1 ^{er} mai 2007 et le 31 mars 2013.....	98
Table 12. Corrélations entre les paramètres météorologiques en moyennes journalières en Yvelines entre le 1 ^{er} mai 2007 et le 31 mars 2013.....	101
Table 13. Partition des paramètres météorologiques sur la fenêtre de 2 semaines et la qualité de classification selon le choix du nombre des classes.....	103
Table 14. Partition des paramètres météorologiques sur la fenêtre de 4 semaines et la qualité de classification selon le choix du nombre des classes.....	105
Table 15. Caractéristique des conditions météorologiques sur 2 semaines en Yvelines	107
Table 16. Caractéristique des conditions météorologiques sur 4 semaines en Yvelines	108
Table 17. Conditions météorologiques selon les mois entre le 1 ^{er} mai 2007 et le 31 mars 2013	109
Table 18. Caractéristiques de la grossesse selon le diagnostic de la pré-éclampsie sévère	113
Table 19. Caractéristiques de la commune de résidence de la mère selon la pré-éclampsie sévère	115
Table 20. Facteurs de confusion sélectionnés.....	116
Table 21. Relation entre les 4 paramètres météorologiques au début de la grossesse selon la survenue d'une pré-éclampsie sévère.....	118
Table 22. Impacts des facteurs météorologiques au début de la grossesse sur la survenue d'une PE sévère.....	119
Table 23. Analyse en sous-groupes selon la précocité de la PE et la saison de conception.....	120
Table 24. Analyse de sensibilité selon les estimations de l'exposition au niveau individuel.....	121
Table 25. Le risque de la PE sévère en fonction des quartiles de température minimale sur 30 jours après la date de conception.....	122
Table 26. Influence des paramètres météorologiques synthétiques durant les semaines 6-7 sur le risque de la pré-éclampsie sévère	126
Table 27. Influence des paramètres météorologiques synthétiques durant les semaines 9-10 sur le risque de la pré-éclampsie sévère	127
Table 28. Impacts des paramètres météorologiques synthétiques sur 2 semaines durant la fenêtre la plus influente selon la précocité de la pré-éclampsie sévère	129

Table 29. Influences des paramètres météorologiques synthétiques durant les semaines 6-7 sur le risqué de la pré-éclampsie sévère dans l'analyse des cas-complet	133
Table 30. Influences des paramètres météorologiques durant la fenêtre d'exposition la plus influente sur le risqué de la pré-éclampsie sévère.....	135
Table 31. Grossesses et pré-éclampsie sévère selon la saison de conception	138
Table 32. Paramètres du soleil en moyennes journalières selon les stations météorologiques et les mois entre 2007-2013	195
Table 33. Paramètres de la température en moyennes journalières selon les stations météorologiques et les mois entre 2007-2013	196
Table 34. Paramètres de l'humidité en moyennes journalières selon les stations météorologiques et les mois entre 2007-2013	197
Table 35. Paramètres de la précipitation en moyennes journalières selon les stations météorologiques et les mois entre 2007-2013	198
Table 36. Paramètres de la pression atmosphérique et du vent en moyennes journalières selon les stations météorologiques et les mois entre 2007-2013	199
Table 37. Corrélation des mesures de la température selon des stations	201
Table 38. Caractéristiques de la population selon la consommation du tabac avant et après l'imputation multiple	204
Table 39. Corrélation entre les paramètres météorologiques pour une durée de 30 jours et de 90 jours.....	206
Table 40. Caractéristique des conditions météorologiques de 2 semaines et de 4 semaines identifiant par les procédures de classification avec le choix de 2 classes	207
Table 41. Complications maternelles et prénatales selon la survenue d'une pré-éclampsie sévère	208
Table 42. Caractéristiques des covariates selon la précocité de la pré-éclampsie sévère	209
Table 43. Pré-éclampsie sévère, accouchement avant 34 SA et les trois paramètres représentatifs des conditions météorologiques en Yvelines selon les quinzaines du mois du milieu de la fenêtre la plus influente.....	210
Table 44. Pré-éclampsie sévère, accouchement avant 34 SA et les trois paramètres représentatifs des conditions météorologiques en Yvelines selon les mois du milieu de la fenêtre la plus influente.....	211
Table 45. Mode d'accouchement chez 212 patientes ayant la PE sévère et accouché avant 34 SA.....	211

Liste des figures

Figure 1. Grossesse	31
Figure 2. Théorie placentaire de pré-éclampsie	34
Figure 3. Design de l'étude	64
Figure 4. Urbanisation et stations météorologiques en Yvelines	72
Figure 5. Diagramme d'inclusion des grossesses uniques participées à la population d'étude.....	75
Figure 6. Construction des fenêtres d'exposition durant la période entre la 4 ^{ème} semaine avant à la 20 ^{ème} semaine après la date de conception.....	79
Figure 7. Distribution de l'âge maternel, du nombre de grossesses et d'accouchement.....	93
Figure 8. Distribution de l'âge gestationnel, du poids, de la taille et du périmètre crânien du bébé à la naissance	95
Figure 9. Distribution de la proportion de densité de la commune et du lieu de travail en dehors du département selon le nombre de communes et selon le nombre de femmes enceintes	97
Figure 10. Série temporelle des paramètres météorologiques en moyenne sur 2 semaines en Yvelines entre le 1 ^{er} mai 2007 et le 31 mars 2013.....	100
Figure 11. Pré-éclampsie sévère et accouchement selon l'âge gestationnel	110
Figure 12. Taux de la PE sévère selon la proportion du lieu de travail des habitants dans les communes maternelles	111
Figure 13. Pré-éclampsie sévère selon l'âge maternel	112
Figure 14. Relation entre la PE sévère et chaque variable au niveau de la commune maternelle présentée par la fonction <i>spline</i> (trait continu) et 95 % IC (en pointillé) estimée par les modèle GAM univarié.....	114
Figure 15. Relation entre la PE sévère et chaque paramètre météorologique pour deux fenêtres de 30 jours et de 90 jours après la date de conception présentée par la fonction <i>spline</i> (trait continu) et 95 % IC (en pointillé) estimée par les modèles GAM univarié.....	117
Figure 16. Relation entre la pré-éclampsie sévère et les paramètres météorologiques synthétiques sur une fenêtre de 2 semaines (F-2S PMS) selon la semaine de conception sans avoir pris en compte les facteurs de confusion	123
Figure 17. Relation entre la pré-éclampsie sévère et les paramètres météorologiques synthétiques sur une fenêtre de 4 semaines (F-4S PMS) selon la semaine de conception sans avoir pris en compte les facteurs de confusion	124
Figure 18. Ratios d'évidence aux fenêtres de 2 semaines (F-2S) et de 4 semaines (F-4S) selon la semaine de conception	125
Figure 19. Ratios d'évidence à chaque fenêtre de 2 semaines obtenus à partir des analyses en sous-groupes en fonction de précocité de la PE sévère.....	128
Figure 20. Ratio d'évidence de 2 semaines (F-2S) et de 4 semaines (F-4S) obtenus à l'aide du choix de 2 clusters selon la semaine de conception.....	130

Figure 21. Influences de deux conditions météorologiques identifiant à l'aide du choix de 2 clusters de la procédure de classification des paramètres météorologiques des fenêtres de 2 semaines selon la semaine de conception	131
Figure 22. Ratios d'évidence calculés à partir de la valeur maximale des 5 AICs sur les fenêtres de 2 semaines (F-2S) et de 4 semaines (F-4S) selon la semaine de conception	132
Figure 23. Ratios d'évidence des fenêtres de 2 semaines (F-2S) et de 4 semaines (F-4S) selon la semaine de conception obtenus des analyses des cas-complet	133
Figure 24. Influences des facteurs météorologiques durant 6-7 semaines et 5-8 semaines après la conception .	134
Figure 25. Variation saisonnière de la pré-éclampsie sévère.....	136
Figure 26. Risque de pré-éclampsie sévère selon le mois de conception	137
Figure 27. Risque de pré-éclampsie sévère selon les quinzaines du mois de conception	138
Figure 28. Taux de pré-éclampsies sévères et les paramètres météorologiques normalisés selon les quinzaines du mois situé au milieu de la fenêtre d'exposition la plus influente	139
Figure 29. Corrélation des mesures des paramètres solaires selon des stations	200
Figure 30. Série temporelle des paramètres météorologiques en moyennes journalières en Yvelines entre 1 ^{er} Janvier 2007 au 31 Décembre 2013	203
Figure 31. Corrélation entre les paramètres météorologiques en moyennes journalières en Yvelines	213
Figure 32. Relation entre la pré-éclampsie sévère et l'énergie solaire sans avoir pris en compte les facteurs de confusions selon la semaine de conception	214
Figure 33. Relation entre la pré-éclampsie sévère et la température moyenne sur 24 heures sans avoir pris en compte les facteurs de confusions selon la semaine de conception.....	214
Figure 34. Relation entre la pré-éclampsie sévère et l'humidité relative minimale sans avoir pris en compte les facteurs de confusions selon la semaine de conception.....	215
Figure 35. Relation entre la pré-éclampsie sévère et la vitesse du vent maximale instantanée sans avoir pris en compte les facteurs de confusions selon la semaine de conception.....	215
Figure 36. Relation entre la pré-éclampsie sévère et les paramètres météorologiques synthétiques sur une fenêtre de 2 semaines (F-2S PMS) selon la semaine de conception sans stratification et sans avoir pris en compte les facteurs de confusion	216
Figure 37. Relation entre la pré-éclampsie sévère et les paramètres météorologiques synthétiques sur une fenêtre de 4 semaines (F-4S PMS) selon la semaine de conception sans stratification et sans avoir pris en compte les facteurs de confusion	217
Figure 38. Relation entre la pré-éclampsie sévère et les paramètres météorologiques synthétiques sur une fenêtre de 4 semaines (F-4S PMS) selon la semaine de conception après avec stratification et prise en compte les facteurs de confusion	217
Figure 39. Risque de pré-éclampsie sévère selon les quinzaines du mois situé au milieu de la fenêtre la plus influente	218
Figure 40. Risque de pré-éclampsie sévère et d'accouchement avant 34 SA selon les quinzaines du mois situé au milieu de la fenêtre la plus influente	219
Figure 41. Taux de la pré-éclampsie sévère selon le mois de la conception et de la naissance en 2008 et 2009	220
Figure 42. Taux de la pré-éclampsie sévère selon le mois de la conception et de la naissance en 2010 et 2012	221

Figure 43. Taux de la pré-éclampsie sévère selon le mois de la conception en 2007 et 2013 et selon le mois de la naissance en 2013	222
Figure 44. Graphiques des résidus de Schoenfeld pour les paramètres météorologiques synthétiques des semaines 6-7 après la date de conception versus le log des temps de suivi	222

Liste des abréviations

ACP	Analyse en Composant Principale
AC	Analyse de Classification
ACV	Accident cardio-vasculaire
AIC	Akaike Information Criterion ou Critère d'Information d'Akaike
ATCD	Antécédent
°C	Degré Celsius
CAH	Classification ascendante hiérarchique
DCE	Date de Conception Estimée
DM	Données Manquantes
DRR	Durée de Précipitation
ED	École Doctorale
F-2S	Fenêtre pour une durée de 2 semaines
F-4S	Fenêtre pour une durée de 4 semaines
FFM	Vitesse moyenne du vent à 10 mètres
FXI	Vitesses du Vent maximale Instantané
GLOT	Rayonnement global (énergie solaire)
GAM	Generalized Additive Model – Modèle Additif Généralisé
h	Heure
HELLP	Syndrome HELLP (<i>Hemolysis</i> , hémolyse, <i>Elevated Liver enzymes</i> , augmentation des enzymes hépatiques, <i>Low Platelet count</i> , numération plaquettaire faible)
hPa	Hectopascal
HR	Hasard Ratio
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de Confiance
IM	Imputation Multiple
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INST	Durée d'ensoleillement
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
j	Jour
$m \pm SD$	Moyen \pm Écart-type
m	Mètre
Km ²	Kilomètre carrée
m ²	Mètre carrée
MJ	Mégajoule
ml	Millilitre
mm ³	Millimètre cube.

MMH	Maladie des membranes hyalines
mn	Minute
s	Seconde
SA	Semaine(s) d'aménorrhée
OMS ou WHO	Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organisation)
OR	Odd Ratio
PE	Pré-éclampsie
PMERM	Pression atmosphérique moyenne au niveau de la mer
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PMS	Paramètre Météorologique Synthétique (ou condition météorologique en Yvelines)
%	Pourcentage
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin du fœtus
RR	Risque Relatif
SEV	Laboratoire Santé Environnement et Vieillessement
TN	Température Minimale
TX	Température Maximale
TNTXM	Température Moyenne
UN	Humidité relative minimale
UX	Humidité relative Maximale

Définitions importantes

Age gestationnel :

L'âge gestationnel, mesuré en semaines d'aménorrhée (SA), est la durée écoulée depuis le premier jour des dernières règles (date des dernières règles ou date d'aménorrhée) à l'accouchement.

Date de conception :

La date de conception (fécondation) a lieu environ deux semaines après la date d'aménorrhée.

Éclampsie :

L'éclampsie est définie par une crise convulsive tonic-clonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse.

Indice de Masse Corporelle :

L'indice de Masse Corporelle (IMC) est calculé selon la formule, $IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$

En suivant l'IMC, l'échelle de poids est séparée en cinq groupes : i) un poids insuffisant ($IMC < 20 \text{ kg/m}^2$) ; ii) un poids normal (IMC de 20 à $24,9 \text{ kg/m}^2$) ; iii) un surpoids (IMC de 25 à $29,9 \text{ kg/m}^2$) ; iv) un obèse (IMC de 30 à $34,9 \text{ kg/m}^2$) ; v) un obèse morbide ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$).

Grossesse :

La grossesse est le processus physiologique au cours duquel la progéniture vivante d'une femme se développe dans son corps, depuis la conception jusqu'à ce qu'elle puisse survivre hors du corps de la mère ou à son interruption par un avortement artificiel ou naturel (fausse couche).

Une grossesse normale dure environ 39 semaines (entre les termes de 2 et 41 SA) et se divise en 3 périodes (3 *trimestres*) de trois mois chacune.

HELLP syndrome :

Hémolyse -cytolyse hépatique -thrombopénie (HELLP syndrome car en anglaise : Haemolysis - Elevated Liver enzyme - Low Platelet count / en française : hémolyse -cytolyse hépatique -thrombopénie) est défini par l'association d'une hémolyse (présence de schizocytes, bilirubine totale supérieure à 12 mg/L ou LDH supérieures à 600 UI/L), d'une cytolyse hépatique (ASAT supérieures à 70 UI/L) et d'une thrombopénie (taux de plaquettes inférieur à 100000 par mm^3).

Hématome rétroplacentaire :

L'hématome rétroplacentaire (HRP) ou retentissement fœtal était défini par le décollement prématuré d'un placenta normalement inséré, se caractérisant cliniquement par des métrorragies, une hypertonie utérine ou une altération du rythme cardiaque fœtal.

Petit poids de naissance :

Le petit poids de naissance est défini par un poids de naissance inférieur à 2500g.

Petit poids pour l'âge gestationnel :

Le poids était inférieur au 10^{ème} percentile de la distribution des poids pour l'âge gestationnel et le sexe ont été classés en petits poids pour l'âge gestationnel (PAG, équivalent anglais de Small for Gestational Age ou SGA).

Pré-éclampsie :

La pré-éclampsie (PE) est définie par l'association d'une hypertension artérielle gravidique (Tension Artérielle Systolique / Tension Artérielle Diastolique – TAS/ TAD est supérieur - à 140/90 mmHg) associée à une protéinurie (supérieure à 0,3 g/24 heures) apparaissant *de novo* au-delà de la 20^{ième} SA.

Pré-éclampsie sévère :

La PE sévère est l'association d'une PE à l'un des critères suivants : une hypertension sévère (PAS supérieure à 160 mmHg et/ou PAD supérieure à 110 mmHg), une protéinurie (> 0,5 g/24 h) ou à l'un des manifestations cliniques décrites dans la [Table 1](#).

Prématurité :

La prématurité a été définie comme toute naissance intervenant avant 37 semaines d'aménorrhée.

Retard de croissance intra-utérin :

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU, équivalent français de fetal growth restriction - FGR) ou intra-uterine growth retardation IUGR) correspond le plus souvent à un PAG associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale (au moins 2 mesures à trois semaines d'intervalle).

Tout petit poids de naissance :

Le tout petit poids de naissance est défini par un poids de naissance inférieur à 1500g.

Énoncée

Cette thèse porte sur une étude rétrospective à partir d'un registre prospectif des données maternelles au niveau régional, des mesures quotidiennes des données météorologiques de Météo-France et des enquêtes des Revenus fiscaux et sociaux de l'INSEE.

Elle est réalisée en unité de recherche EA 5206 (le laboratoire universitaire Santé Environnement Vieillesse).

Elle vise à contribuer à la production de connaissances sur le mécanisme de la pré-éclampsie, une des complications la plus grave et la plus méconnue de la grossesse humaine par l'application d'une méthode de recherche rigoureuse.

La question sous-jacente de la thèse est de savoir si les facteurs environnementaux influencent ou pas sur la survenue d'une pré-éclampsie sévère ; quel est le facteur le plus influent et durant la grossesse, à quel moment l'influence est la plus forte.

Contenu du document

Ce rapport de thèse comporte six chapitres principaux :

Nous commençons par le chapitre « **Contexte de l'étude** » qui s'intéresse à la pré-éclampsie et plus particulièrement à sa forme sévère du syndrome, les questions et les propositions de recherche, les hypothèses, la pertinence et l'originalité de l'étude avant d'explicitier ses objectifs.

Ensuite, nous détaillons l'état des connaissances sur le sujet par une « **Revue de la littérature** » : la grossesse, le contexte de la pré-éclampsie sévère, la pré-éclampsie sévère et leurs différentes formes, l'épidémiologie de la maladie, les complications et les facteurs de risques connus, les méthodes utilisées ainsi que les difficultés et des limites rencontrés lors d'études précédentes. Après la revue de la littérature, nous proposerons de nouvelles méthodes pour en résoudre certaines.

Le chapitre « **Population et méthode** » décrit le design, la zone d'étude, les jeux de données et la population sélectionnée. Ce chapitre débouche sur le choix des covariables, des expositions, des fenêtres d'exposition avant de décrire le plan d'analyse statistique.

Le chapitre « **Résultats** » présente le compte rendu des observations et les résultats de l'analyse.

Le Chapitre « **Discussion** » souligne les originalités des résultats obtenus, examine les méthodes utilisées, interprète les résultats. Il s'agit de situer les nouvelles connaissances dégagées par l'étude au regard des recherches antérieures. C'est aussi le moment de justifier les méthodes utilisées et d'expliquer objectivement et de façon critique les résultats obtenus. La discussion indique également les limites de l'étude et les tentatives pour les corriger au maximum.

Le rapport finit par le chapitre « **Conclusion et perspectives** ». La conclusion fait ressortir les principaux résultats en revenant sur les objectifs de l'étude et met en évidence l'intérêt de ceux-ci. Ce chapitre propose également les pistes pour de nouvelles recherches ainsi que des recommandations pour la pratique clinique.

CHAPITRE 1 - CONTEXTE GLOBALE DE L'ETUDE

I. Introduction

La pré-éclampsie (PE) est une complication spécifique de la grossesse de l'espèce humaine apparaissant *de novo* au-delà de la 20^{ième} semaine d'aménorrhée (SA). Elle est caractérisée par une hypertension associée à une protéinurie et d'autres anomalies systémiques. Il n'y a pas de maladie équivalente chez l'animal.¹⁻⁵

Son tableau clinique et biologique n'est que l'expression finale d'une maladie débutant dès l'implantation du placenta. Sa physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée, car il est extrêmement complexe de relier des mécanismes mis en jeu au niveau placentaire dès les premières semaines de grossesse à des signes cliniques maternofoœtaux ne s'exprimant le plus souvent qu'au troisième trimestre.²⁻⁵

Il y a différentes formes de pré-éclampsie. Le plus souvent, elle est distinguée par la date de diagnostic (précoce ou tardive) ou par la gravité du syndrome (modérée ou sévère). La forme précoce évolue souvent vers une pré-éclampsie sévère.^{3,6-9}

La pré-éclampsie affecte entre 3 % et 10 % des grossesses^{3,5,10}. Au cours des dernières années, la prévalence ne cesse d'augmenter dans les pays développés (de 3,3 % durant la période 1968-1972 à 4,5 % durant la période 1998-2002¹¹ ; allant de 3 à 7 % chez les nullipares et de 1% à 3 % chez les multipares^{3,10,12,13}). Le taux de la pré-éclampsie sévère augmente également (de 0,3 % en 1980 à 1,4 % en 2010)¹⁰.

La pré-éclampsie est une cause majeure de morbi-mortalité maternelle et néonatale dans le monde. En particulier, la forme sévère du syndrome est la deuxième cause de mortalité maternelle dont les décès des mères sont jugés évitable dans 65 % des cas et d'environ un quart des accouchements prématurés pour raison médicale dans des pays industriels.^{3,4,14}

Bien que différents traitements préventifs aient été proposés (aspirine à faible dose, antioxydants, supplémentation de la vitamine D)¹⁵⁻¹⁸, leur efficacité dépend étroitement de la forme de la maladie. L'arrêt de la grossesse est à ce jour le seul traitement curatif connu de cette pathologie³⁻⁵.

Le dépistage précoce des femmes à risque de pré-éclampsie est considéré comme une clé pour le développement d'outils de prévention de la maladie et de ses complications. Dans ce cadre, plusieurs études ont été menées mais leurs résultats sont insuffisants ou contradictoires pour déterminer avec efficacité un marqueur prédictif de PE en pratique clinique.

Certains facteurs cliniques de risque ont déjà été identifiés, en particulier la primipare, la grossesse multiple, l'antécédent de PE et l'âge maternel.^{3-5,9}

Des recherches portant sur les marqueurs sériques permettant la détection précoce des grossesses à haut risque, apparaissent de plus en plus importants pour moduler la maladie^{19,20}.

À partir de la confirmation des facteurs familiaux par certaines études de cohortes ou de familles, des mutations favorisant la PE ont été identifiées^{19,20}. Au contraire, dans d'autres études, les hypothèses génétiques et les suggestions concernant les marqueurs sériques de la maladie ont été complètement rejetées²¹⁻²⁴.

À ce jour, l'utilisation des marqueurs biophysiques comme le Doppler des artères utérines réalisé entre la fin de deuxième et le début de troisième trimestre est considérée comme un des meilleurs tests de prédiction de la pré-éclampsie²⁵⁻²⁷. Certains auteurs ont récemment montré l'efficacité du Doppler des artères utérines avant 14 SA dans le dépistage de PE^{28,29} mais les résultats restent encore à confirmer.

Des facteurs saisonniers et climatiques semblent impliqués³⁰⁻³⁵. La saisonnalité de la pré-éclampsie a été décrite pour la première fois en 1933 par le docteur Anglais, Tottenham³⁶. Néanmoins, le nombre d'études publiées dans le monde est limité à environ une trentaine dont deux travaux ont évalué directement les impacts des facteurs météorologiques^{34,37}. Réalisées dans les régions avec différentes conditions climatiques (tempérée³¹, tropicale³⁸, aride³⁷...) et économiques (pays en voie de développement^{39,40}, industriels^{31,32,34,41}), les résultats de ces études ont observé la saisonnalité de PE avec une augmentation du risque chez des femmes ayant une date de conception pendant les mois chauds^{12,32,34,41} ou une date d'accouchement en hiver^{31,42}. Mais les résultats et les explications sur l'implication de ces facteurs au point de vue physiopathologique de la maladie ne permettent pas non plus de conclure à un modèle prédictif de la pré-éclampsie⁴³⁻⁴⁵.

La détermination des relations climat-PE rencontrent de nombreuses difficultés méthodologiques à cause de l'incertitude du mécanisme de la maladie, la mélange des formes de PE, le traitement des données climatiques, la mesure de l'exposition, le choix des fenêtres d'exposition, l'emploi d'une modélisation statistique adéquate et la prise en compte de l'ensemble des facteurs de risque connus de morbidité chez les femmes enceintes en particulier de ceux qui sont liés eux-mêmes aux facteurs climatiques⁴³⁻⁴⁷.

Les chercheurs ont commencé à observer le risque au moment de l'accouchement^{36,48-52}. Ceci peut être expliqué par la gravité de la maladie qui conduit une grossesse à un accouchement dans les 7 jours suivant l'apparition des premiers signes cliniques^{4,5}.

Bien que le moment exact de l'apparition et le mécanisme de la maladie restent incertains, les progrès dans la recherche de la physiopathologie permettent de conclure que la maladie s'installe bien avant 20 SA^{2-5,53}. Les impacts possibles après 20 SA pourraient accélérer uniquement les complications de la pré-éclampsie. Le choix des fenêtres d'exposition à la fin de la grossesse ne conduit pas aux explications causales de pré-éclampsie mais uniquement celles des maladies secondaires. Pour étudier les influences des facteurs climatiques sur la survenue d'une pré-éclampsie, il semble évident de mesurer des expositions avant 20 SA. Cependant, à ce jour aucune étude européenne n'a examiné les impacts de ces facteurs au début de la grossesse.

Par ailleurs, la condition climatique dépend de sa condition géographique ; l'exposition des individus dépend de leur contexte socio-professionnel et économique. L'intrication des facteurs physiques avec les facteurs sociaux, individuels et environnementaux compliquent l'interprétation. Aucune des études publiées jusqu'ici dans le domaine de la pré-éclampsie ne prend simultanément en compte ces 3 catégories de facteurs. Enfin, il n'existe guère d'étude française répondant à l'ensemble de ces questions alors que les modalités de suivi de la grossesse jouent un rôle important et dépendent étroitement de l'organisation socio-sanitaire du pays.

Il convient dès à présent de préciser que les impacts simultanés de l'ensemble des paramètres météorologiques sur le risque de la PE n'ont jamais été étudiés étant donné qu'une condition météorologique est constituée par l'ensemble des paramètres mesurés à un endroit précis et à un moment précis.⁵⁴

Enfin, la relation météo-PE sévère n'a jamais été évaluée malgré de graves complications de cette forme de la pré-éclampsie et que les impacts des facteurs saisonniers seraient différents selon les formes de la maladie^{12,34,41}.

II. Objectifs de l'étude

Démarrée en 2011 dans le cadre des efforts visant à diminuer la mortalité maternelle et dans le contexte du réchauffement climatique, ce projet de thèse a pour thème d'étude : ***l'impact des facteurs météorologiques mesurés au début de la grossesse en prenant en compte des facteurs tenant aux susceptibilités individuelles et contextuelles sur la survenue d'une pré-éclampsie sévère.*** Nous proposons d'évaluer ces effets conjoints en étudiant une cohorte avec plus de 102909 femmes enceintes suivies dans le réseau de maternités du département des Yvelines qui rassemble des territoires urbains et ruraux. Il s'agit une étude rétrospective construite à partir d'un registre prospectif des données maternelles au niveau régional, des mesures quotidiennes des données météorologiques de Météo-France et des enquêtes Revenus fiscaux et sociaux de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques).

Ce projet s'articule autour de 5 questions principales :

- Déterminer l'impact des paramètres météorologiques les plus représentatifs selon la météorologie sur la survenue d'une pré-éclampsie sévère,
- Identifier le paramètre météorologique le plus influent,
- Étudier la fenêtre d'exposition la plus influente sur laquelle les impacts simultanés de l'ensemble des facteurs météorologiques (conditions météorologiques) sur le risque de la PE sévère sont les plus forts,
- Quantifier l'influence de chaque condition météorologique dans la fenêtre la plus influente,
- Examiner la saisonnalité de la pré-éclampsie sévère.

CHAPITRE 2 - REVUE DE LA LITTERATURE

I. Introduction

Le travail de thèse débutera par une revue de la littérature internationale concernant la pré-éclampsie et les conditions météorologiques afin de faire le point sur les résultats des différentes études épidémiologiques ; les méthodologies de mesures de l'exposition et les stratégies d'analyses statistiques en vue de finaliser un plan d'analyse pertinent de nos données.

Dans une première partie, la revue de la littérature décrira la grossesse, le contexte unique de la pré-éclampsie, la pré-éclampsie, ses différentes formes et les hypothèses sur son origine.

Elle présentera ensuite l'épidémiologie, les graves complications, et les facteurs de risques connus de la maladie.

Les méthodes appliquées dans le traitement des données maternelles, météorologiques et les analyses statistiques utilisées seront résumées pour analyser les impacts des facteurs environnementaux sur les issues de la grossesse en générale, et sur la survenue de la PE, en particulier.

Enfin, des nouvelles méthodes seront proposées suite à la présentation de la littérature.

II. Méthodes de la revue de la littérature

À partir de bases comme PubMed et Medline, des livres, des articles, des abstracts en anglais et en français portant sur le sujet ont été passés en revue.

Le nombre d'études sur la relation entre les facteurs environnementaux et la survenue d'une pré-éclampsie est très limité. À ce jour, seule une trentaine d'articles a été publiée sur ce sujet dans le monde entier. Afin d'enrichir des connaissances sur la méthodologie appliquée sur ce sujet, d'autres publications portant sur les issues défavorables de la grossesse, et en particulier la prématurité, ont été incluses dans la recherche de revue de la littérature.

La recherche de la littérature a régulièrement été actualisée pour pouvoir accéder aux documents plus récents permettant de connaître les hypothèses modernes du syndrome, les facteurs de risques, la méthodologie et la statistique appliquée.

Afin de mieux connaître les données météorologiques et climatiques, la revue de la littérature inclus une part importante de documents publiés entre 2000 et 2015 dans les journaux et Websides spécialisés comme le *Journal of Météorologie et American Meteorological Society*, *La Météorologie*, *Revue de l'atmosphère et du climat*.

Les références des documents sélectionnés ont été vérifiées manuellement avant d'être incluses dans ce rapport.

Les mots clés utilisés sont : « *air pollution* », « *climatic* », « *environmental factors* », « *health effects* », « *meteorological parameter* », « *outdoor temperature* », « *preeclampsia* », « *pregnancy* », « *risk factors* », « *season* », « *severe preeclampsia* », « *socio-economic factors* », « *weather* ».

3. Différentes formes de pré-éclampsie

La PE se présente sous 4 principales formes qui se distinguent par la date de diagnostic ou par la gravité du syndrome.^{1,3,9,61}

La PE précoce est définie par une confirmation diagnostique du syndrome avant 34 SA alors que la PE est considérée comme tardive si le diagnostic est confirmé à partir de 34 SA^{5,9,62,63}.

La PE précoce et tardive sont deux maladies différentes et se distinguent non seulement par le moment d'apparition sur le plan clinique mais aussi par différents facteurs de risque, et surtout par différentes manifestations cliniques.

Il y a un lien très fort entre la PE précoce et la PE sévère. L'apparition précoce de la PE se caractérise aussi par un risque accru de sévérité, y compris le syndrome HELLP (en anglais : Haemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count ; en français : hémolyse, cytolysé hépatique, thrombopénie), le décollement placentaire et le décès maternel...^{9,64-67}

La PE sévère est définie par l'association d'une PE à l'un des indications décrites dans la **Table 1**.^{1,3,68}

Table 1. Critère définissant de la PE sévère

Indications Maternels	Indications Fœtales
Critère clinique	Retard de croissance intra-utérin sévère
PAS \geq 160 mmHg ou PAD \geq 110 mmHg	
Céphalées persistantes, hyper-réflexivité ostéo-tendineuse, mouches volantes, bourdonnements d'oreille	Oligoamnios
Éclampsie	Décélération prolongée ou variables sévères
Œdème aigu pulmonaire	Variabilité à court terme < 3 ms, contrôlée
Hématome rétroplacentaire	Score de Manning < 4 à 2 reprises
Troubles visuels avec hémorragie rétinienne, exsudat ou œdème papillaire	Estimation du poids fœtal < 5 ^{ème} percentile, au-delà de 32 SA
Douleur épigastrique persistante ou une douleur de l'hypochondre droit	
Oligurie (< 100 ml/4 h) persistante malgré un remplissage vasculaire	
Œdème pulmonaire	
Critère biologique	
Protéinurie des 24 h \geq 5 g	
Créatinine sérique élevée (100 μ mol/L)	
Transaminases sériques (ASAT) élevées > 2 fois la normale)	
Hémolyse (présence de schizocytes, ou des LDH > 600 U/L)	
Thrombopénie (< 100000/ μ L)	
Créatininémie > 135 μ mol/l	

Des manifestations cliniques de la PE sévère se confirment souvent avant 34 SA (plus de 25% des cas^{2,67,69,70}) et très rarement à la fin de la grossesse⁹. On note qu'entre 25 % à 40 % grossesses pré-éclamptiques se sont classées dans le groupe de la PE sévère^{67,71,72}.

Considérées comme 2^{ème} cause de la mortalité maternelle dans les pays industriels, les formes graves de la PE sont associées à une morbidité et une mortalité importantes mettant en jeu le pronostic maternel et périnatal. Il est donc indispensable de distinguer la PE sévère car elle nécessite souvent l'extraction précoce d'un fœtus immature. C'est le seul moyen actuellement à la disposition des équipes obstétrico-pédiatriques pour limiter la morbidité materno-fœtale.^{3-5,68}.

La forme modérée de la pré-éclampsie correspond aux pressions artérielles systolique et diastolique sont respectivement < 160 et 110 mmHg et d'une protéinurie inférieure à 6000 mg/24 heures. Les signes cliniques fonctionnels maternels et fœtaux sont absents.¹

La PE modérée représente près de 70 % des cas. Naturellement, en l'absence d'interruption de grossesse, entre 10 % à 25 % des cas de la pré-éclampsie modérée évolue vers la variante sévère, et ce d'autant plus que l'évolution vers le caractère sévère demeure imprévisible.^{7,63,67,71}

4. Physiopathologie de pré-éclampsie

La PE est spécifique à la gestation de l'espèce humaine. Il n'existe pas de syndrome pré-éclamptique chez l'animal, ce qui ne permet pas la compréhension de sa physiopathologie par des recherches réalisées sur des modèles animaux. C'est une pathologie complexe, multifactorielle (anomalie de l'invasion trophoblastique, dysfonction endothéliale et réponse inflammatoire systémique en lien avec une insuffisance placentaire) et reste comme une maladie des théories à ce jour.^{2,73-76}

Les hypothèses sur les causes de PE ont suscité quelques théorisations et certaines caractéristiques plus courantes ont été relevées parmi les personnes touchées, mais aucun facteur suffisamment fiable n'a été identifié, permettant de savoir avec précision qui développera une PE. Pourtant, les facteurs de risques cliniques de PE ont des caractéristiques communes. La propension à réduire le flux sanguin placentaire de manière absolue ou relative est l'une de celle qui a très vite attiré l'attention. En effet, plusieurs affections médicales prédisposant à la pré-éclampsie sont associées à une maladie microvasculaire.

Il est important de souligner que la PE nécessite la présence du placenta⁷⁷. Les arguments en faveur de l'origine placentaire de cette pathologie repose sur sa survenue exclusive pendant la grossesse même en l'absence de fœtus (môle hydatiforme) ou en l'absence de distension utérine (grossesse extra-utérine), sa disparition après l'ablation du placenta, sa survenue possible en l'absence d'embryon comme en témoignent des cas de PE compliquant une grossesse molaire et enfin l'absence de lien avec l'environnement utérin puisqu'elle peut survenir en cas de grossesse abdominale⁷⁸⁻⁸². Il est connu que

la mauvaise implantation du placenta, la mauvaise perfusion placentaire et/ou l'ischémie placentaire aboutissent à la PE ^{2,83}.

Basée sur la théorie placentaire, la PE est décrite comme une maladie à 2 étapes (**Figure 2**) et le lien entre eux demeure le point principal de la recherche PE^{3,78,84,85} :

- La première étape, en tout début de grossesse, qui implique une placentation anormale (une mauvaise perfusion placentaire), peut être due à l'invasion incomplète des cellules trophoblastiques fœtales dans l'utérus de la mère et de la résistance contre une telle invasion, qui entraîne une diminution de la perfusion placentaire et une ischémie placentaire.
- La deuxième étape est celle de la maladie systémique maternelle pouvant refléter les derniers stades de stratégies fœtaux et maternels pour compenser une mauvaise perfusion.

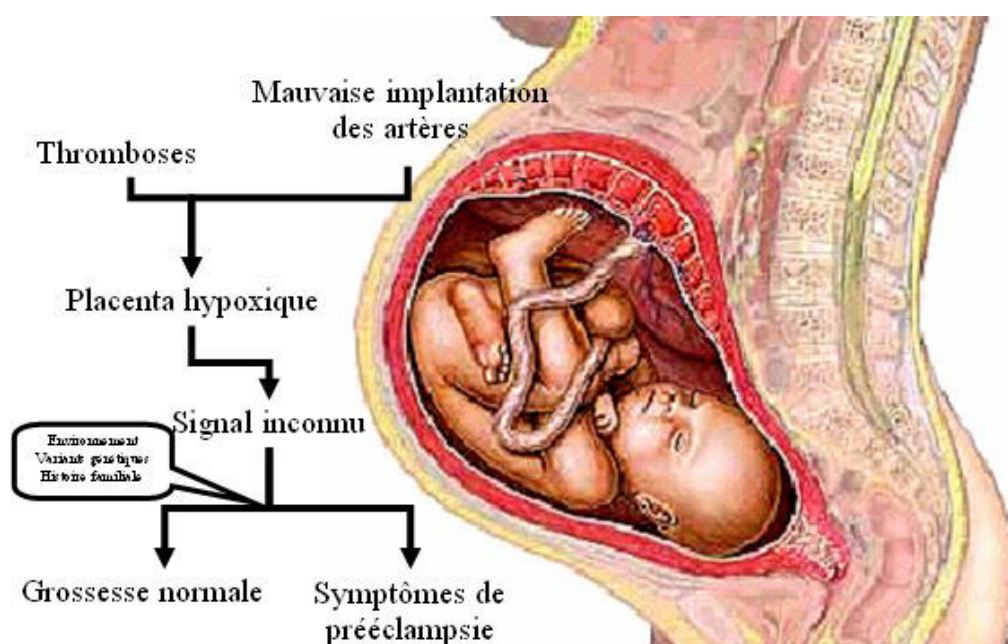


Figure 2. Théorie placentaire de pré-éclampsie

Ce syndrome n'est pas simplement représenté par l'hypertension et protéinurie. Le flux sanguin vers pratiquement tous les organes de la femme enceinte atteinte de la PE est réduit, y compris vers l'utérus. La réduction de la perfusion sanguine (diminution du volume plasmatique par exemple) entraîne un risque de dysfonction endothéliale et multiviscérale, une augmentation de la sensibilité du système vasculaire à un vasopresseur, l'activation de la cascade de coagulation avec constitution de microthrombus, et la perte de fluide du compartiment intravasculaire. Ces aberrations peuvent être démontrées chez les femmes avant la manifestation clinique et sont liées à l'organe cible dans la PE, l'endothélium vasculaire. La diffusion des facteurs hématogènes (peroxydes de lipide, acides gras, cytokines et microvésicules du trophoblaste) se fait depuis la surface du placenta pour rejoindre la circulation maternelle. Les cellules endothéliales maternelles sont activées par des/les facteurs hématogènes. Toutes

les caractéristiques de la PE peuvent donc s'expliquer par la perturbation circulatoire. L'hypertension maternelle est le résultat d'une vasoconstriction et serait un mécanisme adaptatif pour maintenir le débit; l'œdème est la conséquence de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la protéinurie est probablement due à un dysfonctionnement des cellules endothéliales dans les glomérules⁸³. Le concept d'altération de la fonction endothéliale a guidé les scientifiques dans la recherche du lien entre l'étape 2 et l'étape 1².

Certains chercheurs font remarquer que l'invasion placentaire ne peut expliquer l'origine de la PE⁷⁴ mais considèrent que la meilleure façon d'appréhender la complexité de PE est de prendre en considération deux voies partiellement indépendantes conduisant aux symptômes. La première voie affectant la fonction de gènes impliqués dans le système immunitaire, l'inflammation, l'hémodynamique, la dysfonction endothéliale, le stress oxydatif et l'angiogenèse et modulant le développement placentaire^{86,87}. L'autre voie hautement dépendante de mécanismes impliquant des anomalies liées à un stress oxydatif suivi d'une dysfonction de l'endothélium maternel en lien avec un déséquilibre entre molécules prooxydantes et antioxydantes^{5,75,88} ou à une hypoxie placentaire contribuant à l'inflammation intravasculaire^{70,80,82}. Bien que leurs travaux aient mis en évidence une certaine susceptibilité génétique à la PE avec l'identification de gènes impliqués dans une variété de processus physiologiques de ce syndrome^{19,20}, des études de jumeaux indiquent qu'il n'y a pas que des facteurs génétiques. Les théories inflammatoire et du stress oxydatif quant à elles, restent encore très discutables^{2,21-24}.

Il existe des hypothèses présentant des interactions, par exemple le contrôle de la placentation peut très bien avoir une base-immunologique avec une interaction se produisant entre les gènes maternels et fœtaux. Cela pourrait expliquer pourquoi les femmes encourent un plus grand risque de PE lors de leur première grossesse et pourquoi les femmes multipares qui conçoivent ensuite avec un nouveau partenaire peuvent aussi avoir une sensibilité accrue pour le syndrome.^{9,83,89}

Enfin, bien que les hypothèses soient différentes, elles mènent à deux conclusions communes où l'origine de PE est liée à la dysfonction placentaire et, ou la PE s'installe au début de grossesse bien avant les manifestations cliniques. Ces hypothèses sont renforcées parce que la placentation et la fixation des artères spiralées se produisent dans la première moitié de la grossesse.

IV. Épidémiologie descriptive de pré-éclampsie

La pré-éclampsie survient dans 3 % à 10 % des grossesses (3 % à 5 % des grossesses dans les pays développés et dans 7.5 % des grossesses au niveau mondial.^{1-3,5,10}

La **Table 2** présente la variation de l'épidémiologie de PE.

Dans la dernière décennie, l'incidence de PE tend à augmenter dans les pays développés (de 3,3 % pendant la période 1968-1972 à 4,5 % pendant la période 1998-2002¹¹, allant de 3 % à 7 % chez les primipares et de 1 % à 3 % chez les multipares.^{3,10,12,13}). Le taux de la PE sévère augmente également (de 0,3 % en 1980 à 1,4 % en 2010¹⁰).

Les différences de l'épidémiologie descriptive de PE entre études sont dues à un biais de sélection tel que différents types de grossesse (unique, multiple, nullipares ou multipares), de formes de PE (modérée, sévère ...) ou différences ethniques.

L'incidence de pré-éclampsie varie de 2,5 % à 10 % parmi les grossesses à risque faible^{1,90} jusqu'à 20 % à 25 % chez les patientes à haut risque (hypertension chronique, antécédent de pré-éclampsie, Doppler utérin pathologique, grossesse multiple, diabète insulino-dépendant)^{14,91,92}. Par exemple, l'incidence est évaluée à 4,3 % chez les témoins non diabétiques mais de 9,9 % parmi les grossesses diabétiques⁹¹.

Table 2. Épidémiologie descriptive sur la survenue d'une pré-éclampsie dans le monde

Pays	Période de l'étude	Prévalence
Europe de l'Ouest		
<i>France</i> ^{88,93}	2008 et 2010	1,1 % - 3 %
<i>Norway</i> ¹¹	1998-2002	4,6 %
<i>Danmark</i> ¹⁴	2007	0,9 % - 4,2 %
<i>Royom-Unies</i> ⁹⁴	1976-2005	4,9 %
Amerique		
<i>USA</i> ⁹⁵	1999 et 2002	1,7 % - 3,4 %
<i>Brasil</i> ⁹⁶	2001	2,3 %
Afrique ^{97,98}	2008-2009	4 % - 18 %
Asiatique ^{71,99}	1990-1998	2 % - 5 %

Selon la date de diagnostic, aux États-Unis, le taux de PE précoce était à 0,3 %, celui de PE tardive était à 2,7 %¹⁰⁰. Selon la gravité du syndrome, dans le monde, le taux de PE sévère varie de 0,4 % à 2,5 %.^{71,101-103}

La prévalence est d'environ 2 % à 5 % dans la population asiatique^{71,99}, elle est nettement plus élevée en Afrique (de 4 % dans la population générale à 18 % dans certaines ethnies^{97,98}).

En Amérique, le taux de PE dans l'état de New-York a été trouvé à 2 % chez les femmes caucasiennes, à 3,3 % chez les femmes afro-caribéennes⁹⁵. Le taux de PE au Brésil a été estimé à 2,3 %⁹⁶.

En Europe, la prévalence de la PE était environ de 4,5 % en Norvège¹¹ et 4,9 % au Royaume-Uni⁹⁴.

Selon la sévérité du syndrome, une étude chez les nullipares Danoises a estimé la prévalence de la PE modérée était à 4,2 % et de la PE sévère était à 0,9 %¹⁴.

En France, une épidémiologie descriptive de la PE issue d'une grande cohorte ou d'un registre n'avait jamais été publiée. Des études réalisées à partir de données hospitalières françaises ont montré une incidence observée entre 1,1 % et 3 % chez les primipares^{66,93}, entre 0,4 et 1,5 % chez les multipares^{93,104}, et que le taux de PE précoce était de 1,2 % chez des femmes primipares¹⁰⁵.

V. Complications de pré-éclampsie

Les complications d'une grossesse sont des affections et des états pathologiques provoqués par la grossesse et/ou des maladies qui existaient avant la grossesse exacerbée par celle-ci.

La PE est une des complications les plus graves et plus fréquentes de la grossesse. Elle nécessite un dépistage précoce, suivi d'une prise en charge et d'une surveillance rapprochée.

La gravité de la PE est un problème de santé publique dans le monde du fait de ses conséquences périnatales immédiates non seulement sur la mère mais aussi sur le fœtus^{3-5,98} (Preeclampsia foundation : www.preeclampsia.org). L'extraction du fœtus et son placenta, que le fœtus soit déjà viable ou non, est le seul traitement curatif mais radical de cette pathologie^{8,68,106}.

La PE sévère demeure, indépendamment des conditions socio-économiques et de la qualité du système de soins, la deuxième cause de mortalité maternelle au monde^{90,107,108}.

La PE/éclampsie représente de 40 % à 80 % des décès maternels. La mortalité maternelle liée à la pré-éclampsie varie selon les pays. Elle a été réduite dans les pays développés, mais est sensiblement plus élevée dans les pays en voie de développement où les soins prénataux ne sont pas suffisants.²

Par ailleurs, la PE peut être la cause de complications à long-terme tant sur la mère que sur l'enfant avec notamment un risque de récurrence, de maladies cardiovasculaires et de maladies néphrologiques^{2,109-112}.

Le tableau clinique de PE se complique en fonction du moment de sa survenue (précoce ou tardive), de sa sévérité (sévère ou modérée), de la qualité de sa prise en charge et de la présence ou non de maladies chroniques sous-jacentes. Ces complications peuvent, dans de rares cas, apparaître *ante* et *post-partum*, expliquant la mortalité périnatale associée à la PE.^{3,5,74,76}

VI. Facteurs de risque de pré-éclampsie

La PE est une pathologie multifactorielle avec de multiples voies physiopathologiques. De nombreuses études ont mis en évidence des facteurs de risque de la PE comme des facteurs obstétriques, maternels, paternels et plus récemment des facteurs environnementaux (contextes sociodémographique, pollution, saisonniers et climatiques). Néanmoins, il n'y a pas actuellement, en dehors de la grossesse, de tests fiables permettant de sélectionner une population à haut risque. De même, afin d'éviter les complications de cette pathologie, un seul facteur pris isolément n'est pas suffisant et une observation médicale complète de l'ensemble des facteurs de risque et de la combinaison de ces facteurs est essentielle dans la prévention de la maladie.

Dans ce rapport, les facteurs de risque principaux ont été classés en 4 groupes : i) facteurs obstétricaux concernant la grossesse en cause, ii) facteurs maternels, iii) facteurs paternels et iv) facteurs environnementaux.

1. Facteurs obstétricaux liés à la grossesse en cause

1.1. Primiparité

La primiparité (premier accouchement ou nulliparité) est le facteur de risque le plus connu de la PE si bien que le syndrome est considéré comme une pathologie de primipare^{9,67,75,113}. Toutes les femmes encourent ce risque lors de leur première grossesse^{71,72,89,102}.

Les femmes primipares présentent entre 3 à 11 fois plus de risque d'avoir une PE par rapport aux multipares^{30,72,114}.

En Europe, l'incidence de la PE est de 5 % chez les primipares¹² et de 2 % chez les multipares^{9,67}. Catov *et al.*¹⁴ ont étudié 70924 grossesses au Danemark et ont estimé une incidence de 4,2 % chez les primipares contre 1,3 % chez les multipares. Hernández-Díaz *et al.*⁹ dans une étude sur 763795 grossesses en Suède, ont montré que l'incidence diminue avec l'augmentation du nombre de grossesses. Elle était de 4,1 % au premier, de 1,1 % au second, 1,08 % au troisième et 0,96 % au quatrième accouchement.

Le risque de PE sévère et modérée est aussi plus élevé chez les primipares¹⁰². De plus, comparée à la PE tardive, la PE précoce est également plus liée à la primiparité⁹.

La primigestité est étudiée et reconnue comme un des facteurs de risque mais ce paramètre joue souvent un rôle moins important que la primiparité⁸⁸. Cette différence s'explique par le tableau clinique de la PE qui commence à se remplir à partir de 20 SA alors que son origine est à chercher dès la conception. Si une grossesse se termine par une fausse couche ou par une IVG (Interruption Volontaire de Grossesse) avant 20 SA, il n'est pas toujours évident de déterminer si la PE a joué un rôle dans la rupture de cette grossesse.

Pour la plupart des chercheurs, la PE chez les primipares est principalement le résultat d'une mauvaise adaptation du système immunitaire parental à la « greffe semi-allogénique » que représente la grossesse. Cette hypothèse explique pourquoi une nouvelle paternité chez les multipares peut également augmenter le risque de développer une PE^{89,115}. La réduction du risque de pré-éclampsie lors d'une deuxième grossesse et des grossesses suivantes, lorsqu'elles impliquent le même partenaire, serait liée à une adaptation immunologique de la mère aux antigènes du père.^{9,115,116}

1.2. Intervalle entre les grossesses

Plus l'intervalle entre la première et la deuxième grossesse n'est long, plus le risque d'avoir une PE à la 2^{ème} grossesse est élevé. Pour un intervalle entre deux grossesses supérieur à 10 ans, le risque serait équivalent à celui d'une femme primipare.^{9,116-119}

Pour un intervalle de 2 ans à 8 ans, à la deuxième grossesse, l'incidence de PE varie de 0,8 % à 2 % après une première grossesse sans PE ; de 13 % et 16 % après une première grossesse avec une PE⁹.

Pour certains auteurs, les effets de l'intervalle entre deux grossesses pourraient s'expliquer par d'autres facteurs de risque qui augmentent significativement avec l'âge (surpoids, diabète de type II, hypertension artérielle et changement de paternité).¹¹⁹

Cependant, après un ajustement sur l'âge maternel et le changement de paternité, le risque augmentait de 1,5 fois pour un intervalle de 5 ans et était quasiment nul pour un intervalle inférieur à 3 ans entre la première et deuxième grossesse^{116,117,119}. L'explication sur l'effet de l'intervalle entre deux grossesses reste encore une question à laquelle il est difficile de répondre.

1.3. Type de grossesse

Plusieurs études ont mis en évidence l'association entre la grossesse multiple et la survenue d'une PE. La fréquence de PE varie entre 1,8 % et 10 % pour des grossesses uniques^{4,32,41}, elle est de 12 % à 27 % pour des grossesses multiples^{9,120,121}.

Après avoir pris en compte les facteurs de confusion (âge maternel, ethnie, parité, âge gestationnel, procréation médicalement assistée et maladies préexistantes), une grossesse multiple présente 4 fois plus de risque qu'une grossesse unique^{72,99,122}.

Le risque est multiplié par 14 si la grossesse multiple est associée à d'autres facteurs comme la primiparité¹²³ mais il n'est pas différent entre les grossesses gémellaires dizygotes et monozygotes¹²⁴.

Une hypoxie, une hyperplacentose, une demande plus élevée de sang et une augmentation du débit cardiaque maternel sont considérées comme les mécanismes sous-jacents expliquant l'augmentation du risque de PE chez les grossesses multiples^{12,122,123}.

En raison du transfert de plus d'un embryon dans l'utérus, les grossesses multiples sont plus fréquentes chez les femmes enceintes suite à une procédure de fécondation *in vitro*, que lors d'une conception spontanée. Le risque de PE est multiplié par 2 après une grossesse assistée (Odd Ratio après l'ajustement des facteurs de confusion - OR ajusté = 2,2 ; 95 % IC [1,03 - 4,72])^{125,126}. De plus, la PE développée chez les femmes ayant une grossesse assistée est souvent sous la forme sévère¹²⁶.

1.4. Changement physiologique pendant une grossesse

La grossesse est le contexte en soi du syndrome de la PE puisqu'elle favorise par elle-même, des facteurs de risque en raison du changement physiologique de la mère pendant cette période spéciale. D'abord, le volume plasmatique change afin que le placenta et l'embryon soient bien installés puis développés. Une femme enceinte a besoin de plus de Vitamine D, d'une augmentation du poids, ... pour le développement du fœtus. Par l'adaptation à tous ces changements, la femme enceinte devient plus fragile et donc vulnérable aux facteurs de risque.

Plusieurs marqueurs de l'inflammation sont plus élevés pendant une grossesse, impliquant des adaptations métaboliques telles que le stress oxydatif, l'hyperlipidémie, la résistance à l'insuline. Dans certains contextes, l'augmentation de ces marqueurs pourraient donner lieu à un déséquilibre systémique néfaste pouvant conduire à la PE¹²⁷.

1.5. Sexe du fœtus

Plusieurs études ont examiné la relation entre le sexe du fœtus et la PE mais leurs résultats ont conduit à des conclusions discordantes. Certaines études ont trouvé que le risque de la PE était plus élevé chez les mères portant un fœtus male^{122,128} contrairement à d'autres études^{12,32,129,130}. La plupart des recherches ne pouvaient pas mettre en évidence de relation après des analyses multivariées^{12,32,122}.

2. Facteurs maternels

2.1. Antécédents familiaux

Le risque de PE est plus élevé non seulement directement chez les femmes mais aussi chez les partenaires d'hommes ayant des antécédents familiaux de PE.^{119,131,132} ou de maladie cardiovasculaire^{88,133-137}. C'est à partir de ces observations que les études des facteurs génétiques de la PE que nous vous présentons plus loin ont été mises en place¹³⁸⁻¹⁴⁰.

2.1.1. Antécédent familial de pré-éclampsie

Des enfants ayant un antécédent familial (maternels et paternels) de PE ont un risque plus élevé d'avoir eux-mêmes une PE.^{119,131,132}

La PE survient entre 24 % et 63 % des grossesses uniques chez des femmes ayant un antécédent familial de PE. Le risque étant 3 fois plus élevé chez les femmes ayant un antécédent familial de PE précoce¹³² ou sévère¹¹⁹.

Indépendamment de l'ordre de naissance, le risque de PE est plus important chez les femmes nées directement d'une grossesse pré-éclampsique (OR = 2,1 ; 95 % IC [2,0 - 2,4]) mais est aussi plus élevé chez les femmes qui ne sont pas nées directement d'une grossesse atteinte de PE mais dont leurs mères ont eu une grossesse pré-éclampsique (OR ajusté = 2,0 ; 95 % IC [1,7 - 2,3]) ou chez les partenaires des hommes nés après une grossesse pré-éclampsique (OR ajusté = 1,5 ; 95 % IC [1,3 - 1,7]).^{119,131,132}

Les auteurs de ces études qui portaient sur les antécédents familiaux expliquent que par rapport aux pères, le risque est plus élevé chez des mères ayant des antécédents, probablement parce que les mères portent des gènes de susceptibilité et transmettent des facteurs de risque génétiques indépendants à leurs fœtus. Le risque à travers les pères concernés est inférieur parce que les pères transmettent seulement des facteurs de risque fœtal.

2.1.2. Antécédent familial de maladies cardiovasculaires

Le risque de PE est plus élevé chez des enfants nés de parents ayant une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de ces maladies.^{88,133–137}

Comparées à des femmes sans cet antécédent familial, le risque de PE augmentait chez des femmes ayant d'un des parents qui ont subi une hypertension (OR ajusté = 2,61 ; IC 95 % [1,32 - 5,47]⁸⁸) ; une myocardique ischémique, (OR ajusté = 1,7 ; 95 % IC [1,0 - 3,0]¹⁴¹) ou un diabète (OR = 1,9 ; 95 % IC [1,0 - 3,5])¹³⁷.

2.2. Facteur génétique

Plusieurs gènes candidats de PE ont été trouvés permettant de créer un profil génétique à risque conféré tant par la mère que par le fœtus (profil génétique paternel)^{138–140}. Pourtant dans son ensemble, ces gènes ne semblent pas prédisposer au syndrome de PE mais plutôt impliquer certains facteurs de risques et des éléments cliniques qui vont ensuite orienter vers le diagnostic de PE comme l'hypertension artérielle, le stress oxydatif, la cascade de coagulation et les facteurs immunologiques (récepteur à l'angiotensine II types 1 et 2, TNF- α , gène de la forme endothéliale de l'oxyde nitrique synthétase, hyperhomocystéinémie, déficit en protéine C...).^{138–140,142,143}

Par contre, les résultats obtenus de nombreuses études ont rejeté les hypothèses génétiques de PE^{21–24}.

2.3. Antécédent obstétrique

2.3.1. Antécédent personnel de pré-éclampsie

Avoir une grossesse pré-éclamptique est un prédicteur efficace de récurrence dans de prochaines grossesses. Selon la population étudiée et la forme de PE, le taux de récurrence varie de 11,5 % à 65 %.^{65,120,141,144}

Le risque de récurrence à une grossesse donnée augmente avec le nombre de récurrence des grossesses antérieures. L'incidence de récidivité est à 14,7 % à la deuxième grossesse chez des femmes ayant une PE lors de leur première grossesse et augmente à 31,9 % à la 3^{ème} grossesse chez celles qui ont eu une PE à deux premières grossesses.⁹

Plus la PE était apparue tôt et sévère au cours de la première grossesse, plus le risque de récurrence est important.^{9,65,120,144}

Le taux de récidivité était à 47 % à la deuxième survenue⁶⁴ chez des femmes ayant une PE sévère à la première grossesse et à 65 %⁶⁵ chez des femmes ayant une antécédent de la PE sévère et précoce⁶⁵.

Le risque de récurrence a été augmenté 15 fois chez les femmes ayant une PE précoce (OR ajusté = 15 ; 95 % IC [6,3 - 35]) et 8 fois chez celles qui ont eu une PE tardive (OR = 7,9 ; 95 % IC [6,3 - 10]) comparées aux femmes qui n'ont pas eu d'une PE à la première grossesse.¹⁴⁵

Indépendamment de la forme de PE à la première grossesse, le risque de récurrence de la PE précoce (OR ajusté = 42 ; 95 % IC [12 - 151]) est plus important que celui de la PE tardive (OR ajusté = 21 ; 95 % IC [10 - 47])⁷² à la deuxième.

Un antécédent de PE expose également à d'autres complications maternelles et fœtales (petit poids de naissance, prématurité, mort fœtale, la césarienne, et décollement placentaire) lors d'une grossesse ultérieure.^{62,65}

Il est important de noter que la récurrence de la PE est influencée par le changement de partenaire et l'intervalle entre deux grossesses.^{9,83,119}

2.3.2. Antécédents de complications périnatales

Puisque le risque de récurrence est lié à la précocité et la sévérité de la PE aux grossesses précédentes. Il est logique que par la suite, plusieurs études ont mis en avant l'augmentation du risque chez des femmes ayant un antécédent de complications périnatales liées à la PE comme la césarienne, la prématurité, le syndrome de HELLP^{9,65} et encore le RCIU^{108,146}.

2.3.3. Antécédent d'avortement

Les résultats de ces différentes études ont montré une réduction de risque de PE après un avortement sous certaines conditions.

Eskenazi *et al.*¹³³ ont confirmé qu'un avortement spontané avait un effet protecteur, mais seulement chez les femmes multipares (OR ajusté = 0,09 ; 95 % IC [0,02 - 0,48]).

Saftlas *et al.*¹⁴⁷ ont trouvé une réduction de risque chez les femmes ayant un seul partenaire (la PE modérée, OR ajusté = 0,55 ; 95 % IC [0,28 - 1,10] et PE sévère, OR ajusté = 0,52 ; 95 % IC [0,19 - 1,43]).

Pour Campbell *et al.*¹⁴⁶, le risque n'était diminué qu'après un avortement spontané tardif (à partir de 13 SA). Selon ces auteurs, une IVG d'une grossesse normale pouvait induire des changements immunologiques qui réduit le risque de PE lors d'une grossesse ultérieure pendant qu'une fausse couche ou une IVG précoce (avant 13 SA), ne réduisait pas ce risque.¹⁴⁶

Trogstad *et al.*¹⁴⁸ ont observé que l'incidence de PE a été diminuée avec l'augmentation du nombre d'avortements (spontanés ou IVG). L'incidence était de 5.1% après un avortement et de 4.2% après 2 ou plusieurs avortements. L'analyse multivariée prenant en compte plusieurs facteurs de confusion (notamment l'intervalle entre les avortements et le changement du partenaire) a montré une réduction du risque seulement chez des primipares présentant des antécédents d'IVG (chez des femmes ayant

une IVG, OR ajusté = 0,84 ; 95 % IC [0,69 - 1,02] ; et chez des femmes ayant plus de 2 IVGs, OR ajusté = 0,36 ; 95 % IC [0,18 - 0,73]).

2.3.4. Antécédent d'utilisation de contraception

Comme l'antécédent de fausse couche, l'utilisation de contraception semble protéger les femmes de la PE sous certaines conditions.

Magnussen *et al.*¹³⁷ ont montré une diminution du risque chez des utilisateurs de contraception par voie orale, indépendamment de la durée de l'utilisation (OR ajusté = 0,5 ; 95 % IC [0,3 - 0,9]). Cependant Thadhani *et al.*¹⁴⁹ ont montré l'augmentation de risque chez les primipares utilisant des contraceptifs par voie orale depuis plus de 8 ans (Risque Relatif après l'ajustement des facteurs de confusion - RR ajusté = 2,1 ; 95 % IC [1,1 - 4,2], comparées avec les non-utilisatrices et les utilisatrices pendant 2 ans avant la grossesse).

2.4. Maladie préexistante

2.4.1. Maladie cardiovasculaire

Les liens significatifs entre certaines maladies cardiovasculaires avant la grossesse et la survenue d'une PE ont été mis en évidence.^{2,109,137,150-154}

Un programme de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) inclus 10,745 femmes enceintes dans 24 pays ont montré que l'existence d'une hypertension avant la grossesse pouvait multiplier le risque de PE par 8 (OR ajusté = 7,8 ; 95 % CI [6,8 - 8,9])¹⁵⁵.

En France, l'association significative entre l'hypertension chronique et la PE a été confirmée dans l'étude de Merviel *et al.*⁸⁸ (OR ajusté = 2,77 ; 95 % IC [1,01 - 7,99]). Les mêmes résultats ont été trouvés dans d'autres pays européennes comme en Danemark¹⁴ et en Norvège¹³⁷.

Le risque de PE est également plus élevé chez des femmes ayant des antécédents de cholestérolémie¹³⁷, de surpoids, de diabète et de déficience en vitamine D.^{14,154,156}

En revanche, l'existence de la maladie myocardique ischémique, accident vasculaire cérébral, le haut niveau de triglycérides ou de glucose sanguin n'augmente pas nettement le risque.^{137,157}

2.4.2. Diabète et surpoids

La présence d'un diabète ou d'un surpoids chez la mère en particulier avant sa grossesse augmente indépendamment entre 2 à 7 fois le risque de PE. Cette variation dépend de l'IMC (Indice de Masse Corporelle).^{94,99,122,154}

L'incident du diabète de type I était à 0,4 % des grossesses et à 21 % des grossesses pré-éclamptiques. Ce type de diabète a multiplié le risque de PE par 2 chez des femmes Latino-Américains et Cari-

béennnes (RR ajusté = 1,9 ; 95 % IC [1,7 - 2,3])¹²² et par 5 chez des femmes Suédoises (OR ajusté = 5,4 ; 95 % IC [2,6 - 11,0]¹²). Dans une méta-analyse de 52 études, Duckitt *et al.*¹⁵⁴ ont conclu que le diabète préexistant augmentait 3 fois du risque de PE (RR ajusté = 3,6 ; 95 % IC [2,5 - 5,0]). Le diabète de type I ne semble pas lié à la PE sévère mais à la PE modérée (OR = 2,1 ; 95 % IC [1,4 - 3,0]) et à la PE précoce (OR ajusté = 3,7 ; 95 % IC [2,3 - 6,0])¹⁴ chez les primipares.

Plusieurs études ont montré que le risque augmentait linéairement avec l'augmentation de l'IMC mesuré pendant la grossesse^{94,122}. Comparé à un IMC normale (entre 20-25 kg/m²), le risque a été multiplié par 2 pour un IMC entre 25-30 kg/m² (OR ajusté = 1,6 ; 95 % IC [1,2 - 1,8]), par 3 pour un IMC entre 30-35 kg/m² (OR ajusté = 3,1 ; 95 % IC [2,8 - 3,5]) et par 7 pour un IMC > 35 kg/m² (OR ajusté = 7,2 ; 95 % IC [4,7 - 11,2])⁹⁴.

2.4.3. Maladie rénale chronique

Une maladie rénale chronique chez des femmes enceintes sur-rajuste le risque de PE et surtout de la PE précoce. Cependant, il est difficile de diagnostiquer la maladie chez des femmes ayant un antécédent d'insuffisance rénale chronique à cause de la protéinurie préexistante.^{154,155,158-160}

Entre 5,3 % à 8 % des femmes pré-éclampsiques ont eu une maladie rénale chronique avant la grossesse contre 1,8 % chez celles qui n'en ont pas eu^{158,159,161}.

2.4.4. Syndrome inflammatoire

Les chercheurs supposent que les syndromes inflammatoires peuvent augmenter les niveaux de cytokines maternelles conduisant à affecter la fonction endothéliale vasculaire et favorisant le développement ultérieur d'une PE.

Suivant cette voie, plusieurs études réalisés dans le monde entier ont trouvé que des infections subcliniques chroniques, notamment celles d'origine urinaire ou utérine avant ou au début de la grossesse augmentaient 5 fois le risque de PE.^{127,162-165}

Une méta-analyse de 49 études a montré que le risque de PE était plus élevé chez les femmes enceintes présentant une infection des voies urinaires (OR = 1,6 ; 95 % IC [1, 5 - 1,7]) et la maladie parodontale (OR = 1,8 ; 95 % IC [1,4 - 2,2]). L'existence des autres maladies inflammatoires comme l'asthme, la chlamydia pneumonie, l'helicobacter pylori, le cytomégalo virus, le VIH traité ou non traité, la malaria, des infections bactériennes et virales n'augmentaient pas significativement le risque.¹⁶⁵

2.4.5. Déficience en vitamine D

Le relation entre la déficience en vitamine D et la PE a été construite en se basant sur les hypothèses inflammatoires et les manifestations de certaines maladies cardiovasculaires du syndrome puisque

cette déficience peut à la fois activer des syndromes inflammatoires et augmenter le risque d'avoir une maladie cardiovasculaire^{34,38,42,128,166}.

Cependant, le risque de PE semble dépendre du moment de dosage de la vitamine D. Plusieurs études n'ont pas trouvé le lien entre le développement de PE et un faible taux en vitamine D mesuré au début de la grossesse¹⁶⁷⁻¹⁷⁰ mais ce lien a été trouvé à la fin de la grossesse¹⁷¹⁻¹⁷⁴. L'implication de la vitamine D dans le mécanisme de PE ne semble pas claire non plus puisque l'enzyme 24-hydroxylase et l'enzyme 1-alpha-hydroxylase participant à la synthèse de la vitamine D, n'ont pas eu de lien avec la PE et n'ont pas été influencées par la saison²¹. Le dosage de la vitamine D était plus faible en hiver lorsque la PE était liée à la conception en été ou au printemps^{32,34,41,175}.

2.4.6. Maladie auto-immune

L'incidence de PE varie de 13 % à 36 % selon des marqueurs des maladies auto-immunes étudiées, soit de 3 à 10 fois plus (RR = 9,7 ; 95 % IC [4,3 - 21,8]¹⁵⁴) que dans la population générale. L'explication de cette association est claire car des maladies auto-immunes sont liées à l'atteinte rénale, l'hypertension, le diabète... menant au développement et à l'aggravation de la PE. En revanche, il est difficile de distinguer la PE et les maladies auto-immunes notamment le lupus puisque dans les deux cas, les patientes présentent une hypertension artérielle, une protéinurie, des œdèmes aux membres inférieure.^{154,176-180}

2.4.7. Troupe psychologique et autres

Des troubles psychologiques (le stress, l'anxiété, la dépression) chez la mère avant et durant la grossesse ont été observés depuis une trentaine d'années. Encore une fois, les chercheurs ont basé sur la relation entre ces troubles et les maladies cardiovasculaires pour expliquer les impacts psychologiques sur la PE.^{163,181-183}

Le risque de la PE a été multiplié par 5 (OR = 5,2 ; 95 % IC [1,7 - 16,0]) chez une mère présentant une dépression avant 20 SA¹⁸⁴ et par 20 (OR ajusté = 21,3 ; 95 %IC [10,3 - 44,3]) chez des femmes présentant à la fois un antécédent de stress et d'hypertension¹⁸⁵.

Certaines autres maladies préexistantes comme un antécédent d'infertilité et de migraine pourraient également augmenter le risque.¹¹³

2.5. Facteurs sociodémographiques

2.5.1. Ethnie

L'ethnie (et la race) a été étudiée dans plusieurs études et connue comme un des facteurs de risque le plus important de PE.^{30,42,186-189}

Le taux de PE était plus élevés chez des femmes ayant la peau noire que celles ayant la peau blanche¹⁸⁷.

Les études Américaines ont montré que le taux de PE était significativement différentes entre 5 groupes ethniques : non-hispaniques avec la peau blanche (4,5 %), noirs non-hispaniques avec la peau noire (5,1 %), non-hispaniques d'origine asiatique (2,4 %) , non-hispaniques d'origine indien américain (5,3 %), et les Hispaniques (3,1 %) ¹⁸⁸.

Aux Pays-Bas, avec la cohorte *Generation R Study*, les chercheurs de Rotterdam ont montré qu'après la prise en comptes d'autres facteurs de risques notamment l'âge, le niveau et le mode de vie que le risque de PE était plus élevé chez les femmes d'origine du Cap-Vert que chez les Néerlandaises (OR ajusté = 2,06 ; 95 % IC [1,04 - 4,09]).¹⁸⁶

En Norvège, le risque était plus faible chez des immigrées d'origine asiatiques (Vietnamiennes et Thaïlandaises) que des femmes d'origine Norvégiennes. Cependant, l'effet protecteur de l'origine asiatique diminue avec la durée de résidence (OR ajusté = 0,64 ; 95 % IC [0,59 - 0,70] pour des immigrées vivant depuis moins de 5 ans, OR ajusté = 0,91 ; 95 % IC [0,84 - 0,99] pour des immigrées vivant depuis plus de 5 ans en Norvège¹⁸⁹). Ces résultats suggèrent que les facteurs liés à la durée de résidence comme l'âge, la consommation du tabac¹⁸⁸, le changement du régime alimentaire¹⁹⁰ et la saison^{31,42,175} peuvent modifier la relation entre la race/ethnie et la PE.

La prévalence de PE a été relevée comme étant plus faible en Chine (à 1,4 % pour la PE modérée et à 0,5 % pour la PE sévère)¹⁹¹ qu'en Europe ou aux États-Unis (entre 2 % à 10 % pour la PE modérée et d'environ 0,9 % pour la PE sévère). Ceci a été expliqué par un IMC plus faible chez des chinoises par rapport à l'IMC mesuré chez des femmes occidentales et des différences possibles du mode de vie entre ces 2 ethnies. Ses résultats peuvent être comparés avec ceux qui ont mis en avant un risque plus faible chez des femmes immigrées d'origine asiatique^{188,189}.

En France, la différence du risque entre les races/ethnies n'est pas connue en raison de la loi qui interdit d'enregistrer ce paramètre dans les dossiers médicaux ainsi que dans les bases de données.

2.5.2. Age

Bien que l'âge maternel soit reporté différemment dans les études publiées, ce facteur est lié significativement avec le risque de PE. Certaines études ont montré le lien linéaire entre le risque et l'augmentation de l'âge⁸³. D'autres études ont trouvé qu'un âge de moins de 20 ans ou de plus de 34 ans étaient significativement lié à un risque plus élevé. ^{13,30,95,104,192,193}

À partir de 854377 grossesses des femmes âgées de 15 ans à 24 ans au Brésil, Conde-Agudelo *et al.*¹⁹³ ont montré que l'incidence de PE et d'éclampsie était plus élevée chez des mères adolescentes que chez des mères ayant un âge supérieur à 19 ans (5,9 % pour un âge ≤ 15 ans, 4,9 % pour un âge entre 16-17 ans, 4,3 % pour un âge entre 17-19 ans, et 4,2 % pour un âge entre 20-24 ans).⁴²

Lie *et al.*⁸³ ont confirmé, grâce à un registre de 404176 grossesses en Norvège, que le risque de PE a été multiplié par 1,3 avec un avancement d'âge de 5 ans entre la première et la deuxième grossesse après pris en compte d'autres facteurs de risque liés à l'âge notamment un changement du partenaire.

En France, aucune étude de grandes tailles sur la PE n'a été réalisée, mais les études réalisées à partir des données hospitalières ont trouvé la même conclusion^{5,88}.

2.5.3. Poids

Le poids de la mère joue un rôle très important dans sa santé. Elle est moins sensible que l'IMC bien qu'elle participe à calculer cet indice. La plupart des études ont montré qu'un poids élevé avant la grossesse augmentait le risque de PE^{72,94,99,194} (comparé à un poids inférieur à 60 kg, OR ajusté = 1,9 ; 95 % IC [1,2 - 3,0] pour un poids entre 70-79 kg et OR ajusté = 3,0 ; 95 % IC [1,7 - 5,3] pour un poids ≥ 80 kg⁷²). Un faible poids (IMC < 20kg/m²), quant à elle avait joué un rôle protecteur^{94,99,194} (OR ajusté = 0,6 ; 95 % IC [0,5 - 0,7], comparé à un IMC entre 20-24 kg/m²⁹⁴).

2.5.4. Taille

La relation entre la taille de la mère et la survenue d'une PE a été étudié dans plusieurs études mais leurs résultats ne sont pas concordants^{103,195,196}.

Une étude au Danemark¹⁰³ et une autre au Canada¹⁹⁶ ont montré que la mère ayant une grande taille présentait moins de risque que celle ayant une taille plus petite (OR ajusté = 0.94 ; 95 % IC [0,91 – 0,97] pour l'augmentation d'un centimètre¹⁰³).

Au Zimbabwe, les chercheurs ont trouvé un résultat inverse (par rapporte à une taille ≤ 149 cm, OR ajusté = 3,6 ; 95 % IC [1,3 - 9,8] pour une femme mesuré entre 157-160 cm ; et OR ajusté = 3,9 ; 95 % IC [1,5 - 10]).¹⁹⁵

Deux grandes études en Suède¹² et dans des pays d'Amérique Latine et des Caraïbes¹²² n'ont pas pu mettre en évidence cette relation.

2.5.5. Statut socio-professionnel

Le risque de PE semble plus élevé chez les femmes ayant un faible niveau d'éducation^{14,103,197}, un travail manuel^{14,198}, une condition de travail difficile¹⁹⁸⁻²⁰⁰, un manque d'activité physique, de loisir²⁰¹ ou un manque d'assurance médicale¹⁹⁷. Le risque était élevé à la fois chez les femmes chômeuses²⁰² et chez celles qui avaient maintenues une activité professionnelle durant leur grossesse²⁰⁰.

Comparé à un niveau d'éducation supérieur, une femme ayant un faible niveau d'étude aux Pays-Bas a 5 fois plus de risque de PE (OR ajusté = 4,91 ; 95 % IC [1,93 - 12,52]). Le résultat a été confirmé après avoir pris en compte des facteurs de confusion potentiel notamment l'âge maternel, la parité, les conditions de travail de la mère.²⁰³

Basé sur la déclaration du niveau d'éducation et de la profession de la mère durant 6 mois avant la grossesse, que les chercheurs au Danemark ont montré que la prévalence de PE, en particulier de la PE sévère et précoce est plus élevée chez les femmes ayant un bas niveau social comparé à celles qui ont le haut niveau (le niveau social de la mère est divisé en 3 : le haut est défini par un travail de manager et un niveau d'éducation supérieur à 12 ans ; le moyen correspond à un travail des employés et des ouvriers ; le bas correspond à un travail et un niveau d'éducation non-qualifiés).¹¹⁶

Une étude réalisée à Bruxelles a montré que le risque de PE a été multiplié par 4 chez des femmes qui n'ont pas d'assurance maladie comparé à celles qui en ont une. Cependant, la bénéfice d'une assurance maladie est lié à l'immigration, la race/ethnie et le niveau social pendant que l'étude n'a pas pu pris en compte ces facteurs dans l'analyse multivariée.²⁰⁴

Maintenir une activité professionnelle pendant la grossesse pourrait augmenter 5 fois de risque (OR ajusté = 5,5 ; 95 % CI [1,1 - 27,8]) surtout pour un travail stressant.^{99,133,181,200}

2.5.6. Activité physique

L'activité physique crée des effets profonds sur une multitude de fonctions physiologiques, et ces effets pourraient influencer le risque de PE via divers processus biologiques et psychologiques. Ces effets dépendent du type, de l'intensité, de la fréquence et de la durée de l'activité. Avant et pendant la grossesse, une activité physique de loisir et de création réduit le risque^{35,201,205} alors qu'une activité professionnelle et surtout dans des conditions difficiles et stressantes l'augmente^{99,133,181,200}.

Comparé à l'inactivité, (marcher, courir, grimper de l'escalier), pratiquer un de ces types d'activité pendant les 20 premières semaines de grossesses diminue 35 % du risque de PE (OR ajusté = 0,65 ; 95 % IC [0,43 - 0,99]), le risque étant réduit significativement avec une fréquence de 3,8–6,7 h/ semaine (OR ajusté = 0,32 ; 95 % IC [0,56 - 0,66]) et avec une intensité vigoureuse (OR ajusté = 0,46 ; 95 % IC [0,27 - 0,79]). Il est aussi diminué par la montée régulière d'escaliers (OR ajusté = 0,53 ; 95 % IC [0,32 - 0,88]) ou l'augmentation des marches d'escalier à grimper (comparée à la montée d'une marche à chaque fois, OR ajusté = 0,52 ; 95 % IC [0,28 - 0,97]) entre 1-4 marches, et OR ajusté = 0,37 ; 95 % IC [0,20 - 0,71]) supérieur à 10 marches). La réduction du risque chez les primipares et les multipares par une activité physique était similaire.²⁰⁶

Il est logique de croire à la réduction du risque par l'activité physique de loisir car ce type d'activité a été associé à l'amélioration du bien-être émotionnel et à la réduction du stress et de l'anxiété, à la réduction de l'hypertension, de triglycéride plasmatique, de masse grasse et à l'augmentation des lipoprotéines de haute densité (High Density Lipoprotein ou HDL -cholestérol).^{207,208}

2.5.7. Consommation du tabac

Le tabagisme est le paramètre le plus discutable dans la recherche des facteurs de risque de PE à cause des résultats contradictoires et des suggestions sur le mécanisme biologique de l'influence.

Certaines études n'ont pas montré de relation significative entre le tabagisme et le risque de PE^{12,41,133,185,209} pendant que d'autres ont constaté que la consommation du tabac avant et aussi tout au long de la grossesse diminuait jusqu'à 50% du risque et l'effet était indépendant du type de la grossesse (unique ou multiple), de la parité (primiparité ou multiparité) et aussi de la sévérité de PE (modéré ou sévère)^{88,122,197,210,211}. Les résultats d'Odegard *et al.*⁷², quant à eux, ont trouvé que le tabac n'avait aucun effet sur la PE précoce et le risque de récurrence, il réduit, cependant, à 60% de risque chez des multipares fumeuses sans des antécédents de PE (OR ajusté = 0,4 ; 95 % IC [0,2 - 0,9]).

L'association tabac-PE semble être influencée par l'âge et l'ethnie. À partir d'une cohorte nationale incluant 3113164 grossesses uniques en 2010 aux États-Unis, les chercheurs américaines ont montré que comparées aux non fumeuses, le tabagisme pendant la grossesse réduisait le risque chez des femmes non-hispanique de peau blanche et non-hispanique indiennes âgées de moins de 35 ans. Cependant, il augmente le risque chez des femmes non-hispanique d'origine asiatique, des femmes d'îles du Pacifique et des femmes âgées de plus de 35 ans d'origine non-hispanique de peau blanche ou non-hispanique indiennes.¹⁸⁸

Les études plus récentes ont trouvé l'augmentation du risque chez des consommatrices tabac à priser (OR = 1,6 ; 95 % IC [1,1 - 2,3]).^{197,212}

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer l'effet protecteur du tabac sur la PE. L'une d'entre elles a souligné le rôle du monoxyde de carbone (CO) en fumant des cigarettes²¹³. En effet, le CO augmente l'invasion trophoblastique et le remodelage des artères utérines, diminue la réponse inflammatoire locale, augmente le flux sanguin placentaire par un effet vasodilatateur, diminue les phénomènes d'apoptose au niveau du syncytiotrophoblaste et enfin pourrait se fixer sur des récepteurs au monoxyde d'azote (NO), un autre vasodilatateur. Bien que cette hypothèse semble intéressante puisqu'il explique l'implication du CO dès le niveau placentaire avant l'instauration des troubles endothéliaux, il n'est pas évident d'admettre l'effet protecteur du tabac sur la PE alors qu'il augmente le risque des maladies cardiovasculaire, du diabète de type II et des nombreuses issues défavorables de grossesse comme la prématurité, le faible poids à la naissance, le RCIU, le décollement placentaire, les hématomes rétroplacentaires, la mortalité périnatale et maternelle^{122,214-216}. En plus, le recueil d'information sur la consommation (durée de consommation, nombre de cigarette par jour) n'a pas toujours été bien précisé. Plusieurs études observationnelles supposent qu'il est possible que la déclaration sur la consommation du tabac devienne très délicate même modifiable par la plupart des femmes fumeuses après que celles-ci avaient pris connaissances des effets indésirables du tabagisme pour leur futur enfant et pour elle-même.^{12,209,217-219}

2.5.8. Consommation d'alcool

À ce jour, aucune étude publiée n'a pu mettre en évidence les effets d'alcool (avant, au début ou tout au long de la grossesse) sur le risque de PE.^{185,220,221}

2.5.9. Facteur nutritionnel

Les facteurs nutritionnels (le régime, le type d'alimentation, ...) avant et pendant le premier trimestre de la grossesse, joue un rôle important dans la survenue d'une PE.^{18,190,222-224}

Les impacts de ces facteurs peuvent s'expliquer indirectement par l'effet du diabète, de l'IMC que nous en avons décrit précédemment. Les aliments riches en calories augmentent le risque²²⁵ alors que les aliments à base de végétaux, de produits laitiers et de supplémentation en acide folique peuvent réduire jusqu'à 50 % le risque de PE.^{190,225}

Une étude sur 23423 primipares Norvégiennes a apporté qu'une forte consommation de légumes, fruits, riz, huiles végétales, et de la volaille a été associée à une réduction du risque de la PE (RR ajusté = 0,72; 95 % IC [0,62 - 0,85]), alors qu'un régime alimentaire caractérisé par une forte consommation d'aliments transformés, comme les saucisses, les hamburgers, pain blanc, collations salées, les boissons sucrées et les bonbons ont augmenté le risque de la PE (RR ajusté = 1,21; 95 % IC [1,03 - 1,42]). L'effet des facteurs nutritionnels a été observé en prenant en compte des facteurs de confusion notamment l'utilisation des suppléments alimentaires, l'IMC, l'âge et le tabagisme.²²⁵

3. Facteurs paternels

Le rôle du père a été décrit dans la rubrique **Primiparité** (page n° : 40) où le concept de « la primipaternité » a été abordé afin de préciser la primiparité au niveau du couple.

Différentes études ont montré que des multipares ayant un nouveau partenaire présentait plus de 2 fois plus de risque que des primipares (OR ajusté = 2,5 ; 95 % IC [1,8 - 3,5])²²⁶, l'effet protecteur de l'antécédent d'avortement pourrait disparaître après un changement de partenaire de la grossesse en cause¹⁴⁷ et les femmes auraient plus de risque si leur partenaire est né d'une grossesse pré-éclampsique²²⁷.

Certaines études n'ont pas mis en évidence la relation entre le statut marital de la mère et la PE¹² mais ont montré l'augmentation du risque chez des mères célibataires^{122,147}. Le rôle du père dans le développement n'est prouvé d'après les études qui ont montré la relation significative entre la durée de cohabitation sexuelle entre le père du fœtus de la grossesse en causes et le risque d'avoir une PE chez la mère.

Dès 1977, les résultats obtenus dans une étude sur des femmes primipares, ont décrit que les femmes ayant une PE avaient très significativement moins eu de rapports sexuels avec leurs partenaires avant la conception du fœtus que les femmes du groupe contrôlé²²⁸. L'effet protecteur d'une longue cohabitation sexuelle avant la conception d'un enfant dans un nouveau couple a été confirmé par la suite chez les primipares comme chez les multipares. Le risque a été diminué linéairement chez des femmes

ayant une durée de cohabitation de plus d'un an avant la grossesse avec le père de l'enfant²²⁹ et il a été augmenté linéairement pour une durée de moins de 6 mois^{122,230,231}.

Les recherches plus approfondies ont conclu que l'exposition de la mère au liquide séminal lors de relations sexuelles durables avec son partenaire diminuait le risque. En outre, comme le prédit cette hypothèse, l'utilisation des méthodes barrières de contraception semble augmenter le risque²³¹⁻²³³. De même, les fécondations *in vitro* avec du sperme de donneurs anonymes sont beaucoup plus à risque que celles effectuées avec le sperme du mari ou du partenaire habituel^{75,234}.

Ces résultats suggèrent un processus interactif entre le père et la mère dans l'étiologie de la PE et impliquent une plausibilité biologique où l'immunologie pourrait jouer un rôle important. En exposant au sperme lors d'une relation sexuelle durable, des femmes développent une réponse immunitaire contre les spermatozoïdes, qui n'est pas trouvée chez les femmes vierges ou chez les femmes utilisant des contraceptifs qui empêchent l'exposition au sperme, et doivent donc être immunologiquement protégées contre les antigènes du père lors d'une grossesse ultérieure. Il est aussi possible que la tolérance de l'intrication singulière de la mère et du fœtus, qui partagent seulement la moitié de leurs génomes et sont cependant en contact étroit par le sang et les autres tissus, soit facilitée par l'exposition préalable aux antigènes paternels.^{75,228,229,234}

4. Facteurs environnementaux

4.1. Facteurs saisonniers et climatiques

En 1933, l'augmentation du risque d'éclampsie chez des femmes Honkongaises ayant accouché en hiver a été décrite pour la première fois dans la littérature³⁶. Par la suite, la saisonnalité de PE a été observée au moment de l'accouchement par différentes études réalisées dans des régions ayant différentes conditions climatiques (tempérée, tropicale, désertique...) et économiques (pays en voie de développement, industriels). Les résultats ont également montré une augmentation du risque pour une date d'accouchement pendant les mois froids ou en hiver quand la température est plus basse chez des femmes situées en région non-tropicale ou pendant la saison des pluies quand le temps est plus humide et froid chez des femmes habitant en région tropicale.^{12,31,36,44,45,48-52,235}

L'influence des facteurs saisonniers au moment de la naissance sur la PE a été montrée dans deux grandes études réalisées par Ros *et al.*¹² en Suède et Magnus *et al.*³¹ en Norvège.

Les chercheurs supposent qu'en hiver, une baisse de température et/ou d'humidité entraînent un déficit de la prostaglandine E et 12 présent chez des femmes pré-éclamptiques et connu comme un facteur de risque de vasospasme cérébral et de convulsions^{30,31,137} ; une réduction de l'ensoleillement favorise la déficience de la vitamine D^{21,34}. La saisonnalité de PE a été aussi expliquée par d'autres facteurs associés comme l'alimentation qui est liée elle-même à la saison^{31,44,45}.

Table 3. Impacts des facteurs saisonniers et climatiques sur la survenue d'une PE, revue de la littérature

N°	Auteur	Année de publication	Latitudes	Ville ou région, Pays	Prévalence de la PE et total effectif de l'étude	Moment de mesurer l'impact des facteurs météorologiques et /ou saisonniers			Risque de PE
						1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
Climat tempéré, pays occidental									
1	Goodall ²³⁶	1975	50°-55° N	UK				Hiver	↗
2	Alderman ³⁰	1988	45°-49° N	Washington State, USA	153 cas/687 témoins			Température, humidité, précipitation, vent	0
3	Magann ²³⁷	1995	45°-49° N	Mississippi, USA				Température, humidité	0
4	Ros ¹²	1998	55°-67° N	Sweden	5,2 % (557/10666)			Été	✓
5	Magnus ³¹	2001	58°-71° N	Norway	2,77 % (51801/1869388)			Hiver	↗
6	Phillips ^{32*}	2004	45°-49° N	Vermont, USA	1,8 % (142/7904)		Été		↗
								Saison	0
					8,4 % (6680/79298)		Printemps-Été		↗
7	Rudra ⁴¹	2005	45°-49° N	Washington State, USA	PE sévère 1 % (766/77390)		Printemps-Été		0
8	Bodnar ⁴²	2007	45°-49° N	USA	3,4 % (1350/39710)			Hiver	↗
9	Tran ²³⁸	2015	49°-48°N	Yvelines, France	PE sévère 0.8 % (526/63633)		Été, ↗ Température, ↗ Énergie solaire, ↗ Durée d'ensoleillement		↗
Climat Tempéré, hémisphère Sud									
10	Algert ³⁴	2010	28°-36° S	Australia	2,8 % (11910/424732)		Été (entre décembre et février), ↗ Énergie solaire		✓
Climat tropical									
11	Tottenham ³⁶	1933		Hongkong				Hiver	↗
12	Subramaniam ³⁸	2007		Mumbai, India	4,18 % (1238/29562)			Saison des pluies	0
13	Tam ²³⁹	2008		Hongkong			Été		↗
14	Okafor ²⁴⁰	2010		Enugu, Nigeria	2,4 % (166/6798)			Saison des pluies (entre avril et octobre)	↗
15	Elongi ²⁴¹	2011		Kinshasa, Congo	8,5 % (1492/17592)			Saison sèche (entre avril et Septembre)	↗
16	Pitakkarnkul ^{40*}	2011		Bangkok, Thailand	4,7 % (327/7013)		Saison sèche		↗
								Saison	0
Climat désertique subtropical ou méditerranéen									
17	Yackerson ³⁷	2007	29° -34° N	Israel				↗ vent	↗
18	Shental ²⁴²	2010	29° -34° N	Israel	4,1 % (8421/203461)			Hiver	↗
19	Makhseed ²⁴³	1999		Kuwait	2,45 % (692/28262)			Hiver	↗
20	Nanbakhsh ²⁴⁴	2002		Iran	5,9 % (166/2824)		Été (mois d'Aout)		↗
21	Kashanian ²⁴⁵	2011		Tehran, Iran	318 cas / 318 témoins			Hiver	↗
22	Immink ²⁴⁶	2008		South Africa	11,5 % (1329/11585)			Hiver (entre juin et Aout)	↗
↗ : augmenter ; ✓ : diminuer ; 0 : non effet ; * mesurer l'impact à la fois au moment de conception et au moment de naissance									

↗ : augmenter ; ✓ : diminuer ; 0 : non effet ; * mesurer l'impact à la fois au moment de conception et au moment de naissance

Basée sur la physiopathologie du syndrome, les chercheurs ont ensuite étudié des variations saisonnières au moment de la conception. Ils ont observé non seulement la relation entre l'augmentation du risque et la conception pendant les mois chauds de l'année^{32,34,41,247} mais aussi montré que la saisonnalité de PE est plus liée à la date de conception qu'à la date de naissance^{32,34}.

En 2008, Tam *et al.* ont confirmé la variation saisonnière de la PE chez les femmes Hongkongaises. Ils ont trouvé que le risque était plus élevé chez des femmes ayant la date de conception en Juin (OR ajusté = 2,8 ; 95 % CI [1,5 - 5,2] versus en octobre).²³⁹

Deux études aux États-Unis^{32,41} et une en Australie³⁴ ont trouvé un risque plus élevé pour des conceptions pendant les mois chauds.

Les impacts des facteurs météorologiques sur la PE ont été décrits par seulement deux études réalisées dans des régions ayant des conditions climatiques particulières^{34,37}. La première a montré une corrélation positive mais non significative entre une augmentation du risque de la PE précoce et l'énergie solaire un mois après la conception chez des femmes vivant dans les conditions climatiques de l'hémisphère Sud en Australie³⁴. La deuxième a trouvé une relation significative entre le risque de PE et l'augmentation du vent ou la variation de température et d'humidité sur une fenêtre de 3 jours avant la date d'accouchement des femmes ayant vécu dans le désert du Sahara et l'Arabie Saoudite³⁷.

En Europe, cette thèse fut la première étude déterminant l'impact des facteurs météorologiques et saisonniers au moment de la conception sur le risque de PE. En 2015, cet impact a été confirmé par nos premiers résultats publiés dans le journal *Paediatric and Perinatal Epidemiology*²³⁸. (**Table 3**)

4.2. Qualité de l'air

Le nombre des études sur les relations pollution atmosphériques et la PE reste aussi très limité à ce jour avec environ dizaines d'études publiées au monde parmi lesquelles, l'impact de ces facteurs sur la PE sévère n'a jamais été évalué. La durée de fenêtre de ces études était très variée : effets des polluants moyennés sur mois²⁴⁸, un trimestre²⁴⁸⁻²⁵¹, puis sur 4 mois²⁴⁸, puis sur 7 mois²⁴⁸ autour de la date de conception ou encore tout au long de la grossesse²⁴⁹. Les résultats obtenus ne permettent pas non plus de conclure à un modèle prédictif de la pré-éclampsie²⁴⁸⁻²⁵¹.

VII.Méthodologie - Difficultés

1. Durée d'étude

La plupart des études des facteurs environnementaux sur les issues défavorables de grossesse en général et sur la PE en particulier, ont fixé par avance la date du début et la date de la fin de l'étude. La saisonnalité de certaines issues a été confirmée mais les conclusions concernant la saison ayant le risque le plus élevé n'étaient pas concordantes.^{12,31,32,34,175}

Dans une étude des effets de la température sur la durée de gestation, Strand *et al.*⁴³ ont trouvé que la sélection des naissances survenues pendant une période fixée avait biaisé les résultats car il était possible de manquer de naissances prématurées au début et de grossesses post-termes à la fin de l'étude. Le biais a été évité lorsque les grossesses ayant la gestation plus longue au début de l'étude ont été équilibrées aux grossesses ayant la gestation plus courte à la fin.⁴³

La PE est un facteur de risque de la prématurité. La sous-estimation ou la surestimation des grossesses prématurées selon le mois de conception conduit à une mauvaise estimation de la PE et donc produit également des erreurs dans la mesure des impacts des facteurs climatiques sur la survenance du syndrome.

2. Discordance et confusion dans la définition

Il convient de rappeler que la PE précoce est définie par l'apparition d'une hypertension artérielle et une protéinurie avant 34 SA^{3-5,34}. Cependant, certains auteurs ont pris le seuil de 37 SA¹⁴.

En plus, plusieurs études ont mélangé la PE, l'éclampsie et l'hypertension gravidique puisqu'il est difficile de les distinguer surtout concernant la PE modérée et l'hypertension gravidique ou entre la PE sévère et l'éclampsie^{12,30,34,41,44,49,237,243}. Pour étudier l'impact des facteurs saisonniers, Makhseed *et al.*²⁴³ ont mélangé l'hypertension gravidique et la PE pendant que Rudra *et al.*⁴¹ ont effectué une analyse en sous-groupe où ils ont restreint aux femmes ayant un diagnostic confirmé de PE sévère ou d'éclampsie. Cette analyse en sous-groupe a classé toutes les femmes présentant aucune de ces deux pathologies dans le groupe de référence. Il est donc difficile de tirer une conclusion de l'impact des facteurs environnementaux sur chaque forme de PE à partir des résultats publiés.

3. Facteurs de confusion

La plupart des études évaluant l'influence des facteurs climatiques sur la PE n'ont pas inclus ou ont limité des facteurs de confusion dans leurs analyses statistiques^{34,38,175,241,246,247}. Les facteurs contextuels n'y ont jamais été pris en compte. Cependant, les caractéristiques géographiques influençant des conditions climatiques ont pu être prises en compte^{35,45,54,252}. Des systèmes de soins, des situations

socio-économiques, des niveaux d'urbanisation, la présence d'espaces verts ou de loisir dans les endroits où des femmes habitent peuvent modifier leur exposition aux facteurs climatiques (expositions au niveau individuel)^{45,252}. En partageant les mêmes facteurs contextuels, les femmes pourraient avoir le même niveau d'exposition. Par ailleurs, non seulement les facteurs météorologiques mais plusieurs autres facteurs de risque (déficience de la vitamine D^{21,34,253}, pollution^{248,249,254}, nutrition...) dépendent étroitement des facteurs contextuels.

4. Fenêtres d'exposition

Des fenêtres d'exposition ont été choisies selon le moment de la conception ou de la naissance pour étudier les impacts des facteurs climatiques sur la survenue d'une PE. Seules les durées d'une saison et d'un mois ont été étudiées. La durée des fenêtres semble être choisie par défaut car aucune justification du choix des fenêtres n'a été abordée.^{12,31,32,34,175}

Dans les études des relations pollution-PE, la durée de fenêtre était très variée : effets des polluants moyennés sur mois²⁴⁸, un trimestre²⁴⁸⁻²⁵¹, puis sur 4 mois²⁴⁸, puis sur 7 mois²⁴⁸ autour de la date de conception ou encore tout au long de la grossesse²⁴⁹.

Par ailleurs, les estimation d'exposition d'une femme à un moment précis durant la grossesse peuvent être erronées en raison des différentes méthodes utilisées pour déterminer la date du début de grossesse^{59,255}. À ce jour, aucune étude n'a pris en compte ces erreurs d'estimation des expositions au niveau individuel.

5. Facteurs météorologiques

Les impacts simultanés de l'ensemble des facteurs météorologiques sur le risque de la PE n'ont jamais été étudiés antérieurement. Dans les articles publiés sur les relations entre les facteurs environnementaux et la survenue d'une PE, la plupart des auteurs ont évalué la variation saisonnière. À l'inverse, des facteurs météorologiques ont été très peu étudiés et à façon individuel.^{31,32,34,41,42}

Cependant, du point de vue de la météorologie, chaque saison dépend étroitement de plusieurs paramètres météorologiques comme la variation des températures et de l'exposition solaire qui président principalement au changement saisonnier⁴⁵. La saisonnalité d'une maladie ne reflète pas exactement l'impact réel de ces paramètres durant une fenêtre d'exposition donnée, surtout pour une courte durée, due à une grande variabilité des conditions météorologiques au cours d'une saison et dans une même saison d'une année à l'autre. Les analyses sur des données météorologiques sont donc plus précises que sur des facteurs saisonniers^{32,34}.

Les données météorologiques, quant à elles, peuvent être issues d'une même origine et sont souvent corrélées. Certains paramètres météorologiques forment des relations linéaires^{45,54,256}. Il est difficile de

traiter cette corrélation et c'est la raison pour laquelle plusieurs études ont choisi par défaut un paramètre pour étudier l'impact des facteurs météorologiques.

Une condition météorologique est formée par l'ensemble des paramètres météorologiques mesurés à un endroit précis et à un moment précis même si la variation saisonnière de certains paramètres est très faible et la forte corrélation n'est pas trouvée entre tous les paramètres^{45,54,256}.

6. Analyse statistique

La plupart des études concernant les différents impacts des facteurs saisonniers ou météorologiques sur la PE ont été confirmées seulement par des analyses descriptives et univariées.^{21,34,38,175,241,246,247}

Dans certaines études où l'analyse multivariée a été appliquée, les auteurs ont choisi les modèles logistiques^{31,32,42,239}, sauf pour une étude en Israël où une approche des analyses série-temporelles et les modèles de poisson ont été utilisés³⁷. Cependant, sur une durée d'un an, les résultats obtenus dans les analyses série-temporelles semblaient discutables.

Par ailleurs, aucune de ces études n'ont traité des données manquantes ni la saisonnalité de certains facteurs de risque de PE.^{12,33,41,42}

VIII. Implication après la revue de la littérature

1. Size d'étude

Selon les spécialistes en climatologie, le climat de l'Ile-de-France verra ses paramètres évoluer au cours du siècle actuel du fait des conséquences du changement climatique global. Les températures moyennes augmenteront ; en été, cette hausse sera particulièrement marquée avec un accroissement des jours chauds et très chauds (<http://www.drias-climat.fr>, le site a été créé par Météo-France).

Certains groupes d'individus présentent, de par leurs particularités intrinsèques, une vulnérabilité plus importante au changement climatique ayant des impacts négatifs sur leur santé. Un de ces groupes comporte les femmes enceintes. Il est donc très important de les protéger et protéger leurs enfants à naître des impacts négatifs des facteurs climatiques et des conséquences de long-terme de ces impacts et ce, d'autant plus que les résultats publiés ont trouvé les relations entre l'augmentation du risque de PE à la date de conception durant les mois chauds. Cependant, la revue de la littérature sur le sujet a montré que les méthodes appliquées dans ces études y compris les designs, les différentes fenêtres d'exposition et les analyses statistiques sont encore limitées. Il est recommandé de réaliser une étude de grande taille avec une méthode permettant de les examiner attentivement.

Nous allons analyser des données sur 6 années (2008-2013) soit un effectif total de 102909 grossesses uniques, dont 845 avec une pré-éclampsie sévère. Ces effectifs permettent une estimation fiable de

plusieurs dizaines de facteurs dans un modèle de régression en tenant compte de leur recodage éventuel, de leurs interactions et de leur structure hiérarchique. Notre étude peut être considérée à ce jour comme la plus importante au monde dans la recherche des relations entre les facteurs climatiques et la maladie. Le contrôle de la qualité des données est vérifié et les données manquantes sont examinées soigneusement pour assurer la crédibilité des résultats.²⁵⁷

2. Modélisations statistiques

2.1. Temporalité du phénomène

La relation environnementale météo-PE sévère n'agit pas selon un mode aigu transitoire mais vraisemblablement sur un mode chronique et très retardé (si la fenêtre de susceptibilité est celle de l'implantation de l'embryon au début de la grossesse alors que la pré-éclampsie se traduit en fin de grossesse) ce qui invalide l'emploi de modèles cas-croisés dédiés à des phénomènes transitoires. Par ailleurs, la relative brièveté de la série n'indique pas l'emploi de méthodes de séries temporelles, qui par ailleurs ne permettraient pas d'analyser l'influence de facteurs individuels ou contextuels.

2.2. Corrélation des expositions et analyse multidimensionnelle

Pour étudier l'impact des facteurs climatiques sur la santé, plusieurs études ont choisi d'étudier un seul paramètre météorologique pour éviter la complication dans l'utilisation d'un grand nombre de paramètres ayant des relations particulières entre eux.

Cependant, les données météorologiques sont souvent corrélées. Le climat est formé par la résultante des comportements synergiques de l'ensemble de paramètres météorologiques. Les conditions climatiques dépendent des conditions géographiques et vis-versa. Les conditions météorologiques d'un endroit quant à elles dépendent de l'ensemble de paramètres météorologiques mesurés dans cet endroit à un moment précis.^{45,54,258}

C'est aussi qu'une analyse multidimensionnelle sera mise en œuvre sur les données météorologiques pour définir des configurations météorologiques en identifiant des conditions météorologiques dans les Yvelines durant l'étude dans le but de réduire si possible la masse de données à manipuler par les modèles statistiques.

2.3. Linéarité des impacts

Dans les études météo-PE, les paramètres météorologiques étaient introduits dans les analyses statistiques sans prendre de précautions particulières. Il est de même pour d'autres facteurs de risque comme l'âge maternel, le dosage de la vitamine D... qui étaient utilisés comme des variables continues ou catégorielles dont différents seuils usuels en cliniques ont été fixés par défaut. Or, dans le contexte de notre étude, la durée d'ensoleillement par exemple ne peut être un facteur de risque qu'à

partir d'une certaine valeur (effet seuil) ou pour ses valeurs extrêmes. Un tel codage suppose néanmoins qu'il existe une relation linéaire entre les variables quantitatives indépendantes et la variable à expliquer. Cette situation s'applique pour la plupart des mesures quantitatives. Un modèle additif généralisé (GAM, en anglais : Generalized Additive Model) va être appliqué dans le but de vérifier la non-linéarité entre chacune des variables continues et la PE sévère puis de décider comment l'utiliser dans les analyses multivariées.²⁵⁹

2.4. Hiérarchie des covariables

Les niveaux de condition météorologique sont ceux des stations de mesure et ne correspondent pas nécessairement aux expositions individuelles. L'usage de modèles de régression utilisant les mesures des paramètres météorologiques d'un site en tant que variable individuelle d'exposition pour évaluer les effets météorologiques sur la survenue de la PE sévère paraît discutable car ces niveaux de mesure ne sont que le reflet d'un environnement partagé par tous les individus d'un même site. Plusieurs femmes peuvent avoir la même date de conception, elles partagent donc les mêmes facteurs météorologiques. Il en est de même des caractéristiques socio-économiques des territoires de résidence où les femmes vivant dans une même commune de résidence partagent donc également les mêmes facteurs contextuels de leur commune. Enfin, non seulement les paramètres météorologiques mais aussi certains facteurs de risque de PE (déficience de la vitamine D, infection urinaire) dépendent du facteur saisonnier. En conséquence, une modélisation hiérarchique multiniveaux (approche conditionnelle ou analyses de stratification) sera employée pour appréhender de façon plus rigoureuse la structure hiérarchique des données (individu-zones de territoires-saison de conception).

2.5. Réponse en fonction du temps

L'évènement d'intérêt est la pré-éclampsie qui s'installe dès début de la grossesse mais il est impossible de déterminer le moment exact de sa survenue. À ce jour, son diagnostic peut être confirmé seulement à partir de la 20^{ième} SA^{5,260,261}. Cependant, il est important de prendre en compte la durée de suivi de chaque grossesse sur laquelle la PE survient ou pas puisque la sévérité de PE dépend strictement de la date de diagnostic^{4,5,14,100,106} et que la PE précoce progresse souvent vers la forme sévère¹⁰⁰.

L'analyse de survie (modèles de Cox à risques proportionnels, les analyses à covariables dépendantes du temps ou à coefficients dépendants du temps) sera aussi envisagée. Elle n'a jamais été antérieurement appliquée dans la détermination des impacts des facteurs environnementaux sur la PE mais sur d'autres issues de la grossesse ayant liés étroitement à ce syndrome comme la prématurité ou le petit poids à la naissance^{258,262,263}.

En plus, dans nos travaux, les facteurs explicatifs explorés sont d'une part maternels, d'autre part contextuels, fixes à l'échelle de la grossesse (socio-économie du quartier), mais aussi des conditions météorologiques qui varient au cours du temps de la grossesse.

2.6. Robustesse de la modélisation

Deux facteurs de variation seront pris en compte pour cette analyse de sensibilité :

- Estimation de la date de conception : utilisation des bornes de l'estimation de la date de conception. Par conséquent, la méthode de pondération va être utilisée afin de mieux d'estimer les expositions à la date de conception et au cours de la grossesse.
- Résolution spatiale : taille de la zone d'affectation des mesures d'exposition ou effet de la méthode d'estimation, la variabilité étant plus forte pour les données atmosphériques que météo.

2.7. Limites prévues et solutions

La mesure de l'exposition n'intègre pas le facteur espace-temps de la femme enceinte (dont le lieu de travail peut avoir une pollution différente de celle du domicile). L'usage de mesures moyennées sur une grande zone géographique affaiblit certainement l'association, par contre la mesure sur une maille fine expose au risque d'associer une exposition à une personne qui certes réside dans cette maille mais peut travailler en dehors. Étant donné que nous ne connaissons ni la localisation précise de la mère ni leurs budgets espace-temps (déplacement quotidiens, lieu de travail), une approche bien qu'assez lourde dans la mise en œuvre notamment d'un point de vue réglementaire, consisterait à interroger la base de données de la CNAV (Caisse nationale d'assurance vieillesse) qui recueille pour chaque individu en France la totalité de son parcours professionnel (périodes d'emploi, emplois exercés, employeur avec son adresse) permettant ainsi de reconstituer un budget espace-temps réaliste d'un point de vue individuel.

Il est à noter que peu d'études de grande taille ont été capables de répondre à cette difficulté. Dans ce projet, nous envisageons de procéder à une analyse de sensibilité pour quantifier ce problème : 1) se restreindre aux zones urbaines ou aux communes ayant un faible taux d'habitants dont les lieux de travail se situant dans le département de résidence où la mobilité est plus réduite, 2) exclure des grossesses conçues pendant les vacances d'été où les femmes ont plus d'occasion d'être exposées aux facteurs météorologiques.

Comme pour la plupart des études épidémiologiques, nous devons faire face à nombreuses données manquantes, une technique d'imputation peut être mise en œuvre dans le cadre de ce travail.

CHAPITRE 3 - POPULATION ET METHODES

I. Introduction

Ce chapitre commence par présenter le design puis la zone d'étude.

Ensuite, il présente en détail les 3 jeux de données qui sont mesurées dans cette zone.

Une partie de ce chapitre décrira les critères de sélection des sujets ainsi que les covariables.

Enfin, une partie est consacrée à la construction des fenêtres d'exposition avant de détailler le plan d'analyses statistiques pour atteindre les objectifs de l'étude.

II. Design d'étude

Ce projet de thèse a un design d'étude rétrospective construit à partir des données prospectives au niveau régional afin de mettre en évidence les associations entre le risque de la PE sévère et les facteurs environnementaux. (Figure 3)

Les données au niveau individuel correspondent à des femmes ayant habité dans les Yvelines durant leur grossesse. Elles ont été incluses en fonction de la date de conception entre le 1^{er} mai 2007 et le 31 mars 2013 pour des naissances entre le 1^{er} Janvier 2008 et le 31 Décembre 2013. Plusieurs grossesses ont été conçues chaque jour durant l'étude. La survenance ou pas d'une pré-éclampsie sévère, l'élément d'intérêt, a été confirmée pour chaque grossesse. Les variables au niveau individuel ont été classées en 3 groupes : les facteurs cliniques de la mère, les facteurs comportementaux de la mère, enfin les facteurs socio-économiques de la mère et du père.

Des données contextuelles au niveau communal du département des Yvelines ont été obtenues à partir d'enquêtes Revenus fiscaux et sociaux de l'INSEE en 2008-2009.

Des données météorologiques ont été mesurées quotidiennement dans les stations situées en Yvelines par Météo-France entre 1^{er} mai 2007 au 31 mars 2013 selon la date de conception. Les grossesses conçues en même jour ont partagé les mêmes facteurs météorologiques et saisonniers.

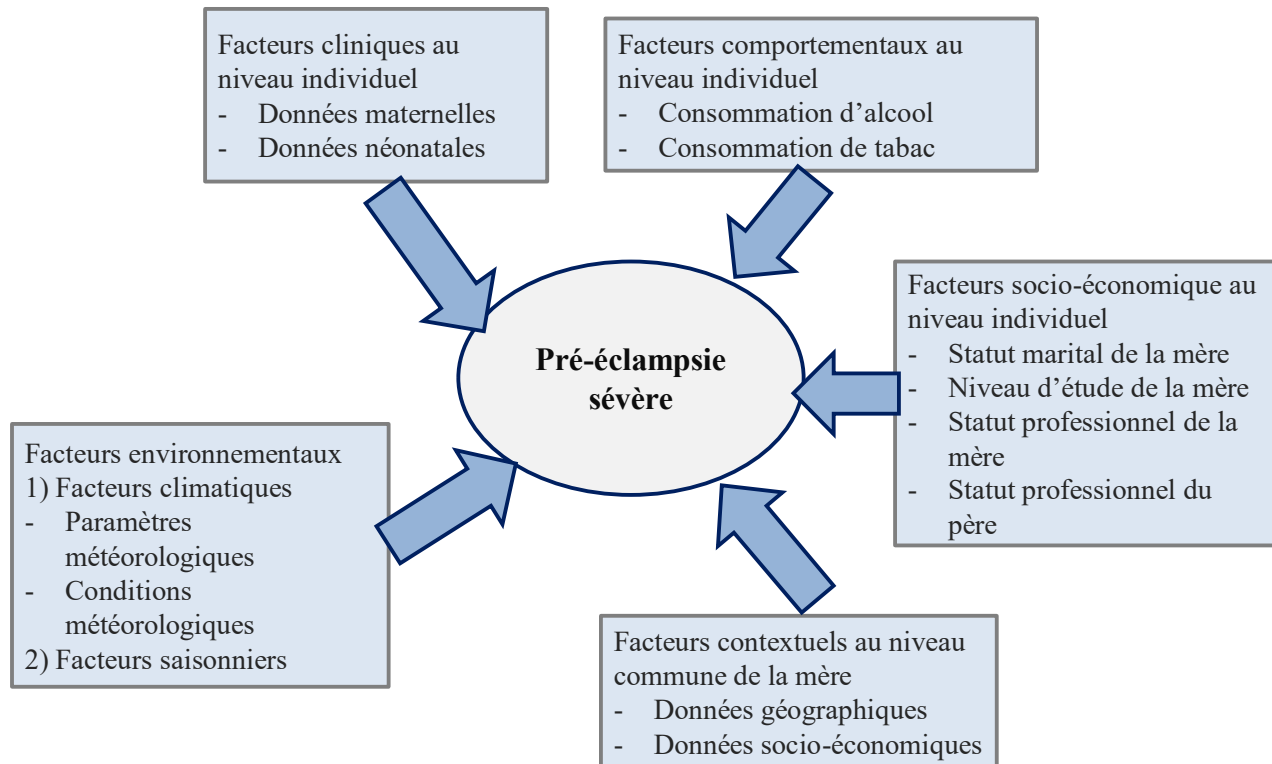


Figure 3. Design de l'étude

La variable dépendante est la pré-éclampsie sévère. Le groupe de référence (non-PE sévère) inclut les femmes qui n'ont pas eu de la pré-éclampsie sévère mais aurait développé la pré-éclampsie modéré.²⁴⁸

Les variables indépendantes sont les facteurs météorologiques et les facteurs saisonniers au début de la grossesse.

Les variables d'ajustement (covariables) ont inclus les facteurs individuels et les facteurs contextuels au niveau de la commune maternelle.

Nous avons noté que les habitants (dont les mères) d'une commune ont partagé le même contexte socio-économique et géographique de la commune et que les grossesses conçues les mêmes jours ont partagé les mêmes facteurs météorologiques et saisonniers.

Les hypothèses nulles (H_0) de l'étude sont :

- H_0 : Facteurs environnementaux au début de la grossesse n'influencent pas la survenue d'une PE sévère
- H_0 : Associations entre les facteurs environnementaux et la survenue d'une PE sévère ne dépendent pas de l'âge gestationnel.
- H_0 : Influences des facteurs environnementaux sur la survenue de la PE sévère précoce et la PE sévère tardive ne sont pas différents.

III. Zone d'étude

Notre zone d'étude est située dans le département des Yvelines qui fait partie de la région Île-de-France. Un citoyen des Yvelines s'appelle un yvelinois.

Les Yvelines sont séparées administrativement en 262 communes. Le département partage sa frontière avec 3 autres départements de la région Ile-de-France (le Val-d'Oise au nord, les Hauts-de-Seine à l'est et l'Essonne au sud-est) et deux autres régions Centre-Val de Loire (l'Eure-et-Loir au sud-ouest) et Normandie (l'Eure à l'ouest). (**Figure 4**)

La géographie et le climat des Yvelines ne se distinguent pas fondamentalement de celle de l'Île-de-France (<http://www.drias-climat.fr>). Elle se caractérise, comme celle des autres départements de la grande couronne parisienne par l'importante surface consacrée aux espaces naturels (bois, forêts et grands parcs) qui représentent 30 % de surfaces du territoire et se retrouvent dans plus de 39 % communes.²⁶⁴

Le département des Yvelines regroupe une population d'environ 1,4 millions d'habitants. La superficie du département est de 2284 km². La densité de population s'établit à 731 habitants/km², très supérieure à la densité moyenne de la France métropolitaine (116 habitants/km²), mais nettement en dessous du niveau régional (991 habitants/km²). Parmi les communes en Yvelines, 209 (80 %) communes

ont une densité inférieure à 1000 habitants/km². La densité des communes ayant une frontière avec la Normandie et le Centre-Val de Loire est inférieure à 200 habitants/km².²⁶⁴

Concernant le lieu de travail, plus de 54 % des habitants en Yvelines travaillent dans leur département de résidence. Environ 44 % entre eux travaillent dans d'autres départements de la région Île-de-France et seul 2 % travaillent hors de la région. Les habitants ayant un lieu de travail à l'extérieur de l'Île-de-France résident souvent dans les communes qui partagent la frontière avec la région Normandie ou Centre-Val de Loire.²⁶⁴

IV. Jeu de données

1. Données MYPA

Des données concernant la mère, le(s) fœtus et la maternité durant sa grossesse ont été extraites de la base de données du réseau des Maternité en Yvelines et Périnatalité Active (MYPA).

Ayant obtenu l'autorisation de la CNIL (la Commission nationale informatique et liberté) en 2002, MYPA est une partie du programme CoNaissance 78 qui est une collaboration entre les maternités, le Conseil général des Yvelines, le Réseau Périnatalité de l'agence régionale de la santé (ARS) de l'Île-de-France (PERINAT-ARS-IDF), et l'unité Inserm U953 (l'Unité de Recherches épidémiologiques en santé périnatale et santé des femmes et des enfants de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale).

MYPA collecte l'information pour environ 99 % des grossesses à partir de 22 SA des femmes ayant habité en Yvelines durant leur grossesse, soit près de 19000 naissances chaque année.

MYPA met en place des contrôles de qualité permettant de corriger de nombreuses données erronées ou manquantes. Après le monitoring des données pour chaque maternité, des contrôles de cohérence des données sont effectués sous la direction du directeur de l'unité Inserm U953. Un retour d'information est ensuite produit chaque trimestre pour chaque maternité. Ce retour comprend une description détaillée des indicateurs des différents certificats pour la maternité, comparés à ceux du réseau. Des analyses des données sont également produites et communiquées aux professionnels du réseau, au comité scientifique une fois par trimestre et lors d'une rencontre annuelle.

MYPA a été construite en 2002 mais c'est seulement depuis 2008 que ses données sont recueillies de façon prospective à la source et enregistrées sur un système informatique commun, puis monitorées et consolidées au niveau du département à partir :

- i) du dossier obstétrical à la fin de la grossesse,
- ii) du premier certificat de santé des nouveau-nés à 8 jours après la naissance de l'enfant (CS8)

Ce recueil a conduit à un enrichissement grâce à des données complémentaires concernant la morbidité maternelle qui permet de construire la majorité des indicateurs de santé PERISTAT,

iii) du certificat complémentaire renseignant notamment sur la morbidité maternelle sévère, les déchirures du périnée et les épisiotomies

iv) du certificat d'enfant mort-né concernant les décès périnataux et les interruptions médicales de grossesse à partir de 22 SA.

Notre premier jeu de données (*fichier MYP*A) a inclus les grossesses des mères qui ont accouché entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2013.

Données concernant la mère :

- code postale de la résidence
- âge à l'accouchement
- nombre d'accouchement
- nombre de grossesse
- mode d'accouchement
- statut marital
- niveau d'étude
- statut professionnel
- antécédents obstétricaux (antécédente de prématurité, de mortalité fœtale, de césariennene ...)
- statut professionnel du père
- consommation du tabac et de l'alcool pendant la grossesse
- complications pendant la grossesse en cause (pré-éclampsie sévère, diabète gestationnel, hospitalisation pendant la grossesse, grossesse déclarée pathologique ...)

Données concernant le(s) fœtus :

- date de naissance
- âge gestationnel (en semaine d'aménorrhée) et confirmé par 3 examens échographiques obligatoires au cours de la grossesse
- sexe du fœtus
- taille de naissance
- poids de naissance

- périmètre crânien de naissance
- transfert de l'enfant après la naissance
- mort-né à partir de 22 semaines d'aménorrhées
- **Date de conception** est une date estimée à partir de la date de naissance et l'âge gestationnel :

$$\text{dateconcept} = (\text{datenaissance} - \text{agegestationnel} \times 7) + 15 \quad [1]$$

- dateconcept : date de conception ;
- datenaissance : date de naissance ;
- agegestationne : âge gestationnel en SA

Données concernant la maternité

- catégorie de maternité (publique ou privé)
- niveau de la maternité (I, II, III)²⁶⁵

Maternités de niveau I : disposent d'une unité d'obstétrique avec au moins une sage-femme présente 24 heures/24 et un obstétricien (et un chirurgien si l'obstétricien n'est pas titulaire de la compétence chirurgicale), un anesthésiste réanimateur et un pédiatre présents ou rapidement joignables (liste d'astreinte). Elles prennent 24 h/24 h en charge des grossesses normale et à bas risque au cours du 9^{ème} mois de grossesse ; les consultations de surveillance de grossesse et les urgences obstétricales (fausses couches, grossesses extra-utérines, césariennes, hémorragies de la délivrance).

Maternités de niveau II : disposent d'une unité d'obstétrique, d'un service de soins intensifs en néonatalogie (niveau II b) et d'un service de réanimation adulte (dans certaines maternités). Elles prennent en charge les grossesses à risques maternels et des enfants nés prématurément pendant le 8^{ème} mois de grossesse (32–36 SA), pesant entre 1500 et 2500 g, et/ou nécessitant des soins spécifiques.

Maternités de niveau III : disposent obligatoirement d'une unité d'obstétrique, d'une unité de néonatalogie et d'une unité de réanimation néonatale permettant la prise en charge des enfants nés très prématurément (pendant le 6^{ème} ou le 7^{ème} mois de grossesse) ou présentant des maladies ou des malformations graves. Ils disposent de plus d'un service d'hospitalisation des grossesses à haut risque

2. Données contextuelles

Incluant les facteurs contextuels dans le *fichier INSEE*, ce jeu comprend les données géographique et socio-économique de chaque commune en Yvelines issues des enquêtes Revenus fiscaux et sociaux de l'INSEE en 2008-2009.

Données géographiques :

- code INSEE des communes en Yvelines
- surface (km²)
- Présence de grands espaces naturels

Données socio-économiques :

- nombre d'habitants
- nombre d'habitant ayant une tranche d'âge entre 1 an à 100 ans et plus
- densité de la commune (habitants/km²)
- proportion du statut professionnel des habitants
- proportion d'habitants ayant un baccalauréat (ou d'un diplôme équivalent)
- proportion du lieu de travail des habitants
- taux de chômage des habitants
- nombre de ménages
- revenu médian par ménage

La proportion du statut professionnel, du niveau d'étude, du lieu de travail et du taux de chômage de chaque commune porte sur la population active âgée de 15 à 64 ans et s'entend au sens du recensement.

Les caractéristiques des variables au niveau communal dans les Yvelines sont présentées dans la **Table 4**.

Table 4. Caractéristiques des variables au niveau commune en Yvelines

Variables	Commune^a n=262	Q1 - Q2 - Q3^b	Range^c
Présence de grands espaces naturels			
Non	159 (60,7 %)		
Oui	103 (39,3 %)		
Densité (habitants/km ²)	732 ± 1229	78 - 172 - 674	3 - 6916
Proportion d'habitants ayant un baccalauréat, %	17,7 ± 2,6	16,1 - 17,6 - 19,4	8,9 - 27,4
Proportion d'habitants ayant un travail du type col-bleu, %	10,8 ± 5,9	6,7 - 9,8 - 14,1	0,0 - 46,2
Lieu de travail en dehors des Yvelines, %	45,9 ± 1,6	45,3 - 46,3 - 47,0	38,7 - 48,7
Lieu de travail en dehors des Yvelines au-dessus de la médiane			
Non	131 (50,0 %)		
Oui	131 (50,0 %)		
Lieu de travail en dehors des Yvelines au-dessus du troisième quartile			
Non	196 (74,8 %)		
Oui	66 (25,2 %)		
Lieu de travail en dehors de l'Île-de-France, %	2,2 ± 2,8	0,8 - 1,3 - 2,2	0,0 - 25,0
Proportion de chômeurs, %	4,9 ± 1,7	3,9 - 4,8 - 5,7	0,0 - 12,0
Médiane du revenu par ménage, €/an	45717 ± 9048	40259 - 44772 - 51331	23677 - 76499

^a : moyenne ± écart-type selon chaque variable quantitative ou effectif et (pourcentage%) selon chaque modalité indiquée
^b : 1^{er} quartile, 2^{ème} quartile, 3^{ème} quartile
^c : minimum et maximum

3. Données météorologiques

Les données météorologiques en moyennes journalières sont fournies par Météo-France (**Table 5**). Elles ont été mesurées dans les stations situées en Yvelines entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013. Il y a 10 stations météorologiques en Yvelines dont 5 stations situées dans les communes rurales et 5 autres dans les zones urbaines (**Figure 4**).

On note que les mesures de données ne sont pas disponibles dans toutes les stations (**Table 5**). Cependant, les mesures de chaque paramètre ne sont pas significativement différentes selon les stations (rubrique : **Paramètres météorologiques en moyennes journalières** en **ANNEXE**). Par conséquent, chaque jour, chaque paramètre météorologique a été estimé par la moyenne de ses mesures en moyenne journalière dans toutes les stations en Yvelines.

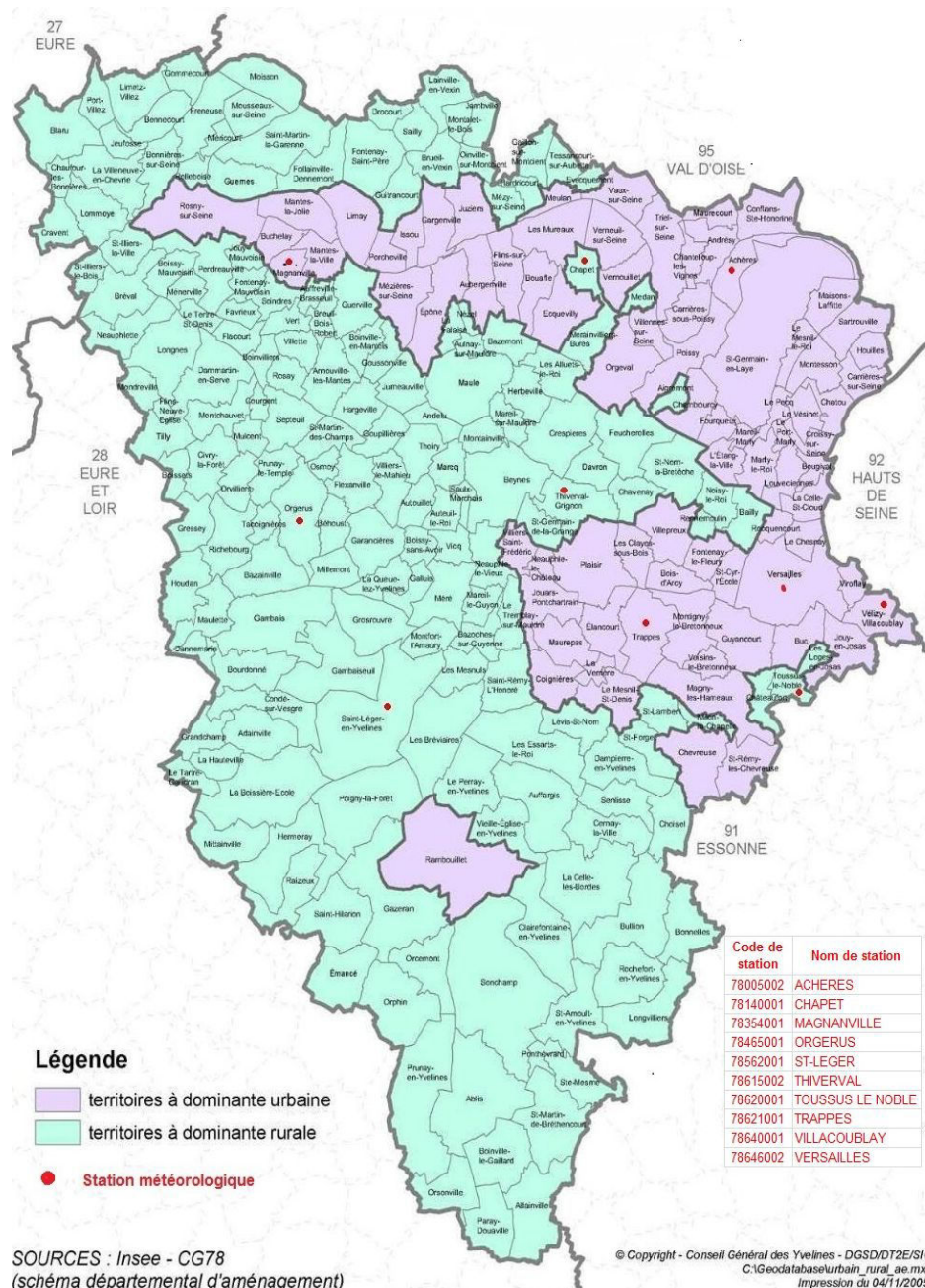


Figure 4. Urbanisation et stations météorologiques en Yvelines

La date de conception est une date estimée dont la distribution suit une loi normale où la vraie date se trouve dans l'intervalle de 5 jours avant et 5 jours après la date estimée^{59,255}. Il est donc important d'estimer l'exposition de la mère au début de la grossesse aux facteurs météorologiques en respectant l'estimation de la date de conception. Pour chaque mesure quotidienne d'un paramètre météorologique au niveau départemental, nous avons donc calculé la moyenne pondérée sur 11 jours autour de la date de la mesure.

Enfin, le troisième jeu sélectionne les données pondérées de 14 paramètres météorologiques journaliers entre le 1^{er} mai 2007 et le 31 mars 2013 dans le *fichier Météo*.

Table 5. Mesure des données météorologiques dans des stations situées en Yvelines

Paramètre météorologique	ACHERES ^{ur}	CHAPET	MAGNANVILLE ^{ur}	ORGERUS	ST-LEGER	THIVERVAL	TOUSSUS LE NOBLE	TRAPPES ^{ur}	VILLACOUBLAY ^{ur}	VERSAILLES ^{ur}
Durée d'ensoleillement, h								X	X	
Énergie solaire, MJ/m²	X		X					X		
Température minimale, °C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Température maximale, °C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Température moyenne, °C				X				X		
Humidité minimale, %	X	X	X	X			X	X	X	
Humidité maximale, %	X	X	X	X	X		X	X	X	
Durée de l'humidité ≤ 40 %, h				X				X		
Durée de l'humidité ≥ 80 %, h				X				X		
Hauteur de précipitation, ml	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Durée des précipitations, h							X	X	X	
Pression atmosphérique, hPa							X	X	X	
Vitesse moyenne du vent sur 10 m, m/s	X		X	X			X	X	X	
Vitesse maximale du vent sur 10 m, m/s	X		X	X			X	X	X	

^{ur} = stations situées dans un zone urbaine, X : mesure disponible

V. Population

La base de données MYPA comprend les grossesses des 118987 femmes habitant dans 262 communes du département des Yvelines et ayant accouché entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2013.

Parmi ces grossesses, nous avons d'abord exclu les grossesses multiples qui sont considérées comme un facteur de risque potentiel de PE. Une grossesse multiple pourrait avoir jusqu'à 14 fois plus de risque de PE par rapport à une grossesse unique.^{12,72,99,122–124}

Afin de travailler avec une population représentative et éviter les erreurs de sélection, nous avons exclu des accouchements après 41 SA (post-termes) puisque : i) les manifestations cliniques de la PE sévère se confirment souvent avant 34 SA^{2,67,69,70} et très rarement à la fin de la grossesse⁹. ; ii) pour une grossesse avec PE sévère, il est formellement recommandé un arrêt de la grossesse à partir de 37 SA^{5,266} ; iii) les grossesses post-termes sont rares (1% en France) et considérées comme des grossesses particulières⁵.

Pour éviter des sous-estimations et surestimations de la prématurité arrivée au début et à la fin de l'étude⁴³, nous avons ensuite exclu les grossesses conçues avant mai 2007 ou à partir du mois d'avril 2013.

Enfin, nous avons exclu des grossesses présentant des données manquantes sur une des 5 variables clés : âge maternelle, nombre de fœtus, âge gestationnel, parité et la résidence maternelle.

Au total, les 102909 grossesses uniques conçues entre le 1^{er} mai 2007 et le 31 Mars 2013 ont été sélectionnées comme un sujet d'intérêt pour un projet de thèse. (**Figure 5**)

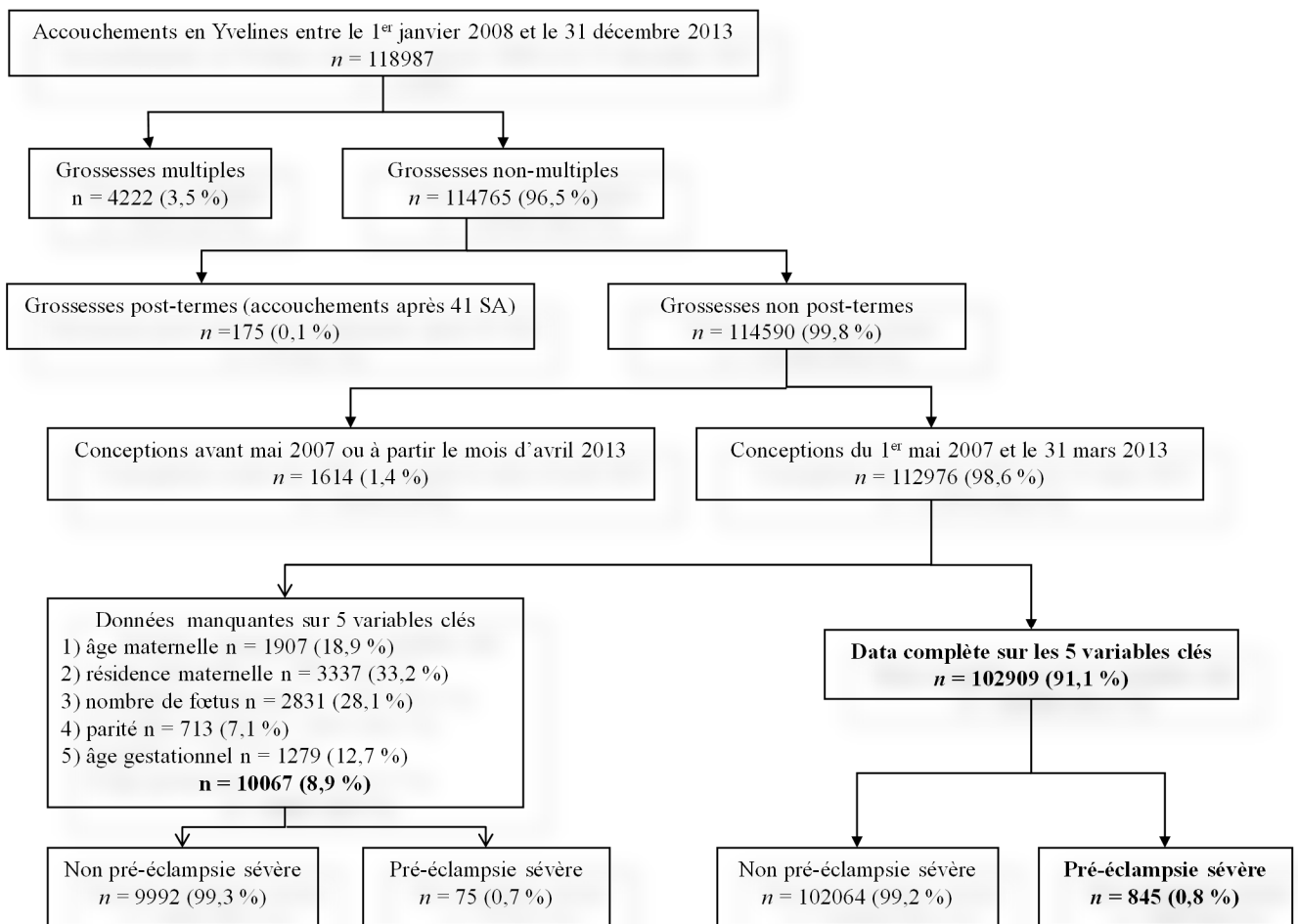


Figure 5. Diagramme d'inclusion des grossesses uniques participées à la population d'étude

VI. Covariables

Les covariables (au niveau individuel et contextuel) sont choisies *a priori* selon nos connaissances sur les facteurs de risque de PE décrits dans la littérature et la disponibilité des données.

Les variables quantitatives sélectionnées peuvent être transformées en variables qualitatives en utilisant les seuils usuels ou les seuils obtenus après la modélisation à base des courbes « *splines* » à l'aide des modèles additifs généralisés (rubrique : **Modèle additif généralisé**, page n° : 82). Après les analyses descriptives, certaines variables quantitatives peuvent être transformées en variables qualitatives afin que les analyses multivariées puissent prendre en compte leurs caractéristiques particulières.

Covariables au niveau individuel

Pour chaque femme incluse dans l'étude, l'information détaillée de leur grossesse était recueillie et comprenait : âge maternel ou tranche d'âge maternel (≤ 20 ans, 21-34 ans, ≥ 34 ans), niveau d'étude, statut professionnel, statut marital, consommation de tabac pendant la grossesse, consommation

d'alcool pendant la grossesse, antécédents de prématurité, antécédents de césarienne, primarité, diabète gestationnel et sexe du fœtus.^{3,9,14,31,32,45,237,248}

Covariables au niveau communal de la mère

Les caractéristiques du contexte géographique et socio-économique de chaque commune en Yvelines où les femmes habitaient pendant leur grossesse étaient : présence de grands espaces naturels, densité de la commune, proportion d'habitants ayant un niveau d'étude supérieur ou égal au baccalauréat, proportion d'habitants travaillant en dehors des Yvelines, proportions d'habitants ayant un travail du type col-bleu, proportion de chômeurs, médiane du revenu par ménage.^{35,45,248,252}

VII. Exposition et fenêtre d'exposition

Plusieurs travaux de recherche ont montré l'origine placentaire de pré-éclampsie^{3-5,267} et que l'étape de la manifestation clinique à partir de 20 SA est celle de la maladie systémique maternelle pouvant refléter les derniers stades de stratégies fœtales et maternelles pour compenser une mauvaise perfusion du placenta^{83,268,269}. Nous avons étudié les impacts des facteurs environnementaux mesurés avant 20 SA sur le risque de PE. En particulier, la période entre 4 semaines avant et 20 semaines après la date de conception est définie comme la période d'intérêt retenue pour étudier la PE.^{83,268,269}

L'analyse descriptive de la PE sévère selon les mois de naissances va être présentée uniquement dans le but de comparer notre observation avec celle des études précédentes.

1. Exposition

Nous avons choisi 2 types d'exposition pour étudier les impacts des facteurs environnementaux sur le risque de PE : exposition aux facteurs météorologiques et aux facteurs saisonniers.

1.1. Facteurs météorologiques

1.1.1. Paramètres météorologiques

Selon la climatologie, les paramètres de températures et les paramètres solaires sont connus comme les principaux facteurs décidant des caractéristiques de chaque saison et aussi le changement d'une saison à l'autre. En plus, plusieurs études ont montré l'augmentation significative du risque de PE chez des mères dont la date de conception était au printemps ou en été quand le temps est plus chaud et la durée d'ensoleillement plus longue^{32,34,41}. Nous avons choisi, dans un premier temps, d'étudier les impacts de l'énergie solaire, la durée d'ensoleillement, la température minimale et de la température maximale sur le risque de la PE sévère. Puisque ces 4 paramètres forment une corrélation linéaire ($r > 0,9$, **Figure 31, Table 37** en **ANNEXE**), l'impact de chaque paramètre pour chaque fenêtre d'exposition va être étudié séparément.^{32,34,41}

1.1.2. Conditions météorologiques

Le climat est multivarié par nature car une condition météorologique est construite par l'ensemble des paramètres météorologiques à chaque moment et à chaque endroit précis même si la corrélation n'est pas toujours trouvée entre tous ces paramètres et la variation saisonnière de certains paramètres n'est pas très nette et dépend des conditions géographiques (par exemple la variation saisonnière du vent est différente entre l'Europe et le désert du Sahara). Étudier isolément l'impact de chaque paramètre, même des paramètres représentatifs pour le climat, semble subjectif et ne reflète pas complètement les impacts des facteurs environnementaux. En plus, il y a de nombreuses conditions météorologiques qui ne sont pas dominées par un des 4 paramètres les plus représentatifs pour le climat. ^{45,54,256}

Il est donc important d'étudier simultanément l'ensemble des paramètres à travers les conditions météorologiques.

Dans un deuxième temps, nous avons identifié des conditions météorologiques pouvant exister en Yvelines au cours de l'étude à l'aide de 14 paramètres mesurés quotidiennement. Nous avons ensuite évalué les impacts de ces conditions sur le risque d'avoir une PE sévère. ^{45,54,256}

1.2. Facteurs saisonniers

La saisonnalité de la PE est connue dans la littérature. Elle est observée dans notre travail afin de vérifier la cohérence de la variation saisonnière de PE avec celle des paramètres météorologiques et aussi de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

Nous avons utilisé 3 paramètres saisonniers : saison, mois et la quinzaine du mois.

Les 4 saisons d'une année ont été délimitées de la manière suivante :

- Printemps : commence à partir du 21 Mars septembre jusqu'au 20 Juin
- Été : commence à partir du 21 Juin septembre jusqu'au 20 Septembre
- Automne : commence à partir du 21 Septembre jusqu'au 20 Décembre
- Hiver : commence à partir du 21 Décembre septembre jusqu'au 20 Mars

Pour la première fois, le risque de PE selon la quinzaine du mois est évalué dans notre travail. Les 2 quinzaînes d'un des 12 mois d'une année sont définis :

- La première quinzaine inclue les jours entre le 1^{er} et le 15 du mois (exemple : *JAN1* : 1^{ière} quinzaine du mois de janvier)
- La deuxième quinzaine inclue les jours du 16 jusqu'à la fin du mois (*JAN2* : 2^{ième} quinzaine du mois de janvier)

2. Fenêtre d'exposition

2.1. Fenêtres fixées à partir de la date de conception

Dans la première partie de ce travail, nous avons choisi deux fenêtres d'exposition d'une durée de 30 jours (F-30J, équivalente à un mois) et de 90 jours (F-90J, équivalente à une saison) à partir de la date de conception. Ces fenêtres nous permettent d'évaluer les impacts des 4 paramètres météorologiques (la durée d'ensoleillement, l'énergie solaire, la température minimale ou de la température maximale) à partir de la date de conception sur le risque de PE sévère.

2.2. Fenêtres situant dans la période d'intérêt

2.1.1. Période d'intérêt

Plusieurs facteurs de risque de PE comme l'augmentation de l'hypertension artérielle^{3,5}, les infections urinaire¹⁶⁵, les polluants²⁴⁸ sont identifiés avant ou au tout début de la grossesse chez des femmes ayant développé une PE plus tard.

En théorie, les mesures d'expositions sont possibles à tout moment mais en réalité, l'estimation de l'exposition d'une femme enceinte trop en amont de la date de conception ne semblent pas faisables pour des questions d'éthique, il est quasiment impossible de faire une étude randomisée et contrôlée sur les expositions aux facteurs météorologiques des femmes enceintes avant ou durant leurs grossesses. Chez les femmes ayant une grossesse spontanée, le test de grossesse est efficace seulement un mois après la conception. En plus, avant la grossesse, elle est mobile et peut s'exposer aux facteurs environnementaux en dehors du département ou de la région de résidence (pour leur travail, vacances...). En conclusion, la période entre 4 semaines avant et 20 semaines après la date de conception est définie comme la période d'intérêt retenue pour étudier la PE.^{83,268,269}

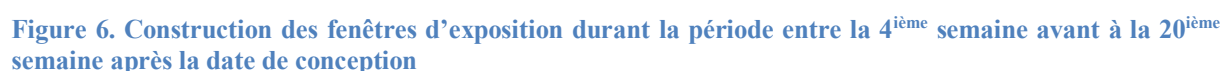
2.1.2. Durées des fenêtres

La mauvaise perfusion placentaire et une diminution de la perfusion sanguine vers les organes ont été observées pendant une durée de 2 semaines étant présumées comme l'origine de la PE^{4,267}. D'autre part, la demi-vie de la vitamine D est d'environ 2 semaines dans la circulation²⁵³. La synthèse de cette vitamine dépend nettement de la saison et son déficit est connu comme un des facteurs de risque de la PE^{156,166,253}. Nous avons déduit qu'une durée de 2 semaines pourrait être suffisante pour la mesure de l'impact des facteurs environnementaux sur la survenue d'une PE. Durant la période d'intérêt, les fenêtres de 15 jours (F-2S ou *fenêtre de 2 semaines*) ont été étudiées pour la première fois dans notre travail. Cette durée est équivalente à 2 semaines permettant à la fois de construire une fenêtre autour de la date de conception (une fenêtre de 15 jours = 7 jours avant + 7 jours après + jour de conception) et de prendre l'unité usuelle « semaine » dans la gynécologie pour nommer les fenêtres.

2.1.3. Construction des fenêtres d'exposition dans la période d'intérêt

De la même façon, nous avons construit les fenêtres de 4 semaines.

Ces fenêtres nous permettent d'évaluer les impacts des conditions météorologiques selon la date de conception sur le risque de PE sévère.



VIII. Plan d'analyse statistique

1. Data management

1.1. Fusionner des fichiers

Avant de fusionner les fichiers, nous avons effectué la recherche des doublons et des données aberrantes. Nous n'avons trouvé aucun doublon et très peu de données aberrantes existantes dans le Fichier MYPA : 6 grossesses ayant une taille de naissance supérieur à 90 cm ; 12 grossesses ayant un poids de naissance supérieurs à 6000 g, à 0 g ou inférieur de 500 g chez les enfants vivants nés après 37 SA d'une grossesse non pathologique. Les données sur la taille et le poids de naissance de ces grossesses ont été considérées comme manquantes.

Après avoir sélectionné 102909 grossesses uniques conçues entre le 1^{er} mai 2007 et le 31 Mars 2013, le fichier MYPA ayant la variable « *code Insee de la commune maternelle* », a été relié avec le fichier INSEE qui comporte des données de 262 communes du département Yvelines par la variable « *code Insee de la commune* ». Nous avons obtenu le fichier MYPA_INSEE.

Après avoir estimé les moyennes des paramètres météorologiques et les conditions météorologiques à chaque fenêtre d'exposition entre 1^{er} mai 2007 et le 31 Mars 2013, nous avons utilisé la variable « *date de mesure des données météorologique* » pour fusionner les fichiers Météo avec MYPA_INSEE par la variable « *date de conception* ».

Enfin, nous avons obtenu un fichier final MYPA_INSEE_METEO incluant les sujets d'intérêt (les grossesses uniques des femmes habitant en Yvelines). Les informations sur la grossesse, sur la commune de résidence et sur la météo sont indiquées pour chaque sujet.

1.2. Description des données manquantes

Aucunes données manquantes (DM) pour les variables contextuelles et les paramètres météorologiques mais il y en avait parmi les variables individuelles du fichier MYPA.

Les taux des DM étaient relativement faibles sauf pour la variable *niveau d'étude de la mère* (le pourcentage de DM était de 30 %). ([Table 6](#))

Table 6. Données manquantes dans le registre MYPA

Variables	Données manquantes	
	Nombre	%
Age de la mère à son accouchement	0	0
Niveau d'études de la mère	22182	21,6
Profession de la mère	30869	30,0
Profession du père	22154	21,5
Situation maritale de la mère (mère célibataire)	18232	17,7
Consommation de tabac pendant la grossesse	19456	18,9
Consommation d'alcool pendant la grossesse	19562	19,0
Nombre total d'accouchements	0	0
Nombre total de grossesses	0	0
Nombre d'enfants nés vivants puis décédés lors de grossesses antérieures	13620	13,2
Nombre de mort du fœtus lors de grossesses antérieures	12961	12,6
Enfants morts à la naissance et ou après la naissance lors de grossesses antérieures	12845	12,5
Nombre d'enfants pesant moins de 2,500 g lors de grossesses antérieures	12673	12,3
Enfants nés avant 37 semaines lors de grossesses antérieures	11654	11,3
Antécédents de césarienne	4881	4,7
Demande de contact avec le médecin de Protection Maternelle Infantile	16082	15,6
Pathologie en cours de grossesse	10070	9,8
Diabète gestationnel en cours de grossesse	0	0
Pré-éclampsie sévère	0	0
Age gestationnel d'aménorrhée en semaines révolues	0	0
Nombre de fœtus	0	0
Mort du fœtus à partir de 22 SA	0	0
Transfert de l'enfant après la naissance	17772	17,3
Sexe du fœtus	367	0,4
Poids de naissance	253	0,2
Taille de naissance	5286	5,1
Périmètre crânien de naissance	5442	5,3
Présentation de l'enfant à l'accouchement	1498	1,5
Rupture membranaire plus de 12 heures avant l'accouchement	16134	15,7
Catégorie de maternité	1809	1,8
Résidence maternelle	0	0

2. Analyses descriptives

Les caractéristiques de l'étude sont décrites dans des tableaux où chaque modalité de variable qualitative est présentée par les effectifs et le pourcentage ; chaque variable quantitative est décrite par la moyenne, l'écart-type, les quartiles et l'amplitude (valeurs minimale et maximale).

Les caractéristiques de l'étude et la saisonnalité de la PE sévère pouvaient également être décrites par la représentation graphique. La distribution de chaque variable quantitative est présentée par un histogramme et celle de chaque variable qualitative par un diagramme en bâton.

Après la vérification de distribution de chaque variable quantitative (la plupart des variables ne suivent pas la loi normale), les corrélations entre les variables quantitatives sont déterminées par les tests de nullité du coefficient de corrélation des rangs de Spearman ; la relation entre la PE sévère avec chaque variable quantitative est étudiée par un test du Wilcoxon Mann-Whitney ; et celle entre la PE avec chaque variable qualitative par un test de McNemar.

3. Imputation multiple

Pour mieux estimer les DM et sélectionner les variables d'ajustement dans le modèle d'imputation multiple, nous avons d'abord cherché le mécanisme et la structure des DM de chaque variable. Ensuite, nous avons étudié la relation deux à deux de toutes les variables du fichier MYPA. Au final, Nous avons sélectionné 32 variables (**Table 6**) pour un modèle d'imputation en utilisant la technique de séquences de régressions ou *Fully Conditional Specification* (FCS) afin d'obtenir 5 jeux de données imputées.^{270,271}

Le modèle de l'imputation multiple a été construit afin d'évaluer si les variations entre les valeurs observées et celles imputées ont un sens dans le contexte du recueil de données. Pour diagnostiquer le modèle, nous avons d'abord vérifié son critère de convergence; ensuite examiné les liens entre les variables à partir des données imputées ; et enfin testé notamment les différences de distribution entre des données observées et imputées.²⁷¹⁻²⁷³

4. Modèle additif généralisé

Nous avons recouru à une modélisation à base de courbe « *spline* » permettant d'évaluer l'existence d'un effet linéaire d'un paramètre quantitatif sur la probabilité de développer une PE sévère. Cette probabilité a été modélisée à l'aide des modèles additifs généralisés en utilisant comme variable explicative tout à tour chacun des paramètres quantitatifs mesurés.²⁵⁹

5. Classification

Dans le but de distinguer des conditions météorologiques existant en Yvelines, la méthode de classification des 14 paramètres météorologiques a été mise en œuvre en utilisant la procédure VARCLUS de SAS avec l'algorithme hiérarchique permettant d'obtenir une partition des paramètres en classes homogènes : en regroupant des paramètres fortement corrélés entre eux (en valeur absolue), et de telle manière que deux paramètres de classes différentes soient faiblement corrélés (en valeur absolue).^{54,274,275}

La procédure permet non seulement de classer des paramètres en grands thème dont chaque classe est représentée par une combinaison linéaire des paramètres de la classe, appelée paramètre météorologique synthétique (PMS ou *composante*) mais également de distinguer le paramètre représentatif pour la classe et aussi pour le PMS. La procédure vise aussi à maximiser la somme, sur l'ensemble des classes de la partition, des variances de ces composantes.

Critères de classification :

- La *valeur propre* (ou *eigenvalue*) de la classe doit être supérieure à 1. Le pouvoir explicatif de chaque classe est en partie exprimé par sa valeur propre qui correspond à sa variance. Cela signifie qu'une valeur propre de 1 indique que la classe n'explique pas davantage que la variance d'une variable (il est donc de relativement peu d'intérêt dès lors que le but d'une procédure de classification est précisément de synthétiser plusieurs variables).
- La variance totale expliquée de toutes les classes choisies doit être supérieure à 75 %. Cela signifie que les variables synthétiques choisies sont suffisamment informatives pour représenter les classes.

En suivant les critères définis, l'algorithme de procédure s'arrête lorsqu'aucune classe ne peut être divisée. On obtient une partition de l'ensemble des variables en un nombre de classes disjointes donc les PMSs que l'on pourrait caractériser très schématiquement.

Le paramètre représentatif d'une classe est celui qui a la plus forte corrélation avec le SMP de cette classe (coefficient intra-classe est la plus élevé).

Chaque condition météorologique a été définie par les caractéristiques de chaque PMS et nommée par le paramètre représentatif de cette classe et interprété par les coefficients intra-classe et inter-classe des paramètres regroupée dans sa classe.

La procédure de classification a été appliquée séparément pour distinguer les conditions météorologiques de F-2S et de F-4S en Yvelines.

Pour la durée d'exposition de 2 semaines, chacun des 14 paramètres météorologiques a été normalisé par sa moyenne et son écart-type avant de les utiliser dans la procédure de classification car la normalisation permet d'exprimer la distribution de chaque paramètre par rapport à son centre de gravité (la moyenne) et sa variabilité (l'écart-type) en éliminant l'effet taille par la suppression de l'échelle et de l'unité de mesure. Les PMSs obtenus ont été estimés pour chaque F-2S situant dans la période d'intérêt.

L'étape était reproduite pour estimer les PMSs à chaque fenêtre de 4 semaines.

6. Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été appliquée sur 5 jeux de données imputées à l'exception de la partie d'analyse de sensibilité cas-complet que nous allons préciser ci-dessous.

6.1. Modèle de Cox – Analyse principale

Les impacts des facteurs environnementaux sur la PE ont été déterminés par des modèles de Cox à risques proportionnels en ajustant sur les facteurs de confusion au niveau individuel et contextuel^{258,262,276}. Cette méthode statistique permet de prendre en compte la durée de suivi de chaque grossesse avant que la PE sévère ne survienne chez des femmes qui sont exposées aux facteurs environnementaux à une fenêtre d'exposition fixée. Ceci est important dans cette maladie dont l'origine est incertaine et que la sévérité de la PE dépend strictement de la date de diagnostic^{4,5} et que la PE précoce progresse souvent vers la forme sévère¹⁰⁰.

L'âge gestationnel a été utilisé comme l'échelle du temps puisque la date du diagnostic de PE n'est pas disponible dans MYPa mais la sévérité du syndrome est traduite par la rapidité d'un accouchement qui est estimé environ d'une semaine après l'apparition des premiers signes cliniques confirmant l'existence de la PE^{4,5,14,100,106}.

Les modèles ont été diagnostiqués par l'analyse de résidus de Schoenfeld²⁷⁷ pour rassurer le satisfaction de l'hypothèse des risques proportionnels.

Les variables d'ajustement dans les modèles ont été choisies en 2 étapes :

- **Étape 1** : à partir de l'analyse univariée entre la PE sévère et chacune des covariables sélectionnées *a priori* (rubrique : **Covariables**, page n° : **75**), seules les variables significatives au seuil de 0,2 ont été sélectionnées.
- **Étape 2** : Une procédure pas à pas descendante a été appliquée pour les modèles de Cox ajustés sur les variables conservées dans la première étape. Au final, seules les variables significatives au seuil de 0,05 à la suite de cette procédure ont été retenues et considérées comme les facteurs confondus potentiels qui auraient pu perturber la relation environnement-PE.

6.1.1. Partie 1 : paramètre météorologique le plus influent

Nous avons utilisé des modèles à risques proportionnel sans stratification dans cette partie du travail.

L'AIC (en anglaise : Akaike Information Criterion ou en français : Critère d'Information Akaike) est connu comme la meilleure mesure reposant sur un compromis entre la qualité de l'ajustement et

la complexité d'un modèle statistique^{278,279}. Nous avons donc utilisé des AICs pour comparer les effets des 4 paramètres (la durée d'ensoleillement, l'énergie solaire, la température minimale ou la température maximale) pour une durée de 30 jours puis de 90 jours sur la survenue d'une PE sévère.

$$AIC_i = -2 * \log L_i + 2 * (V_{fc} + PM_i) \quad [2]$$

- L est la vraisemblance maximisée du modèle i

- V_{fc} est le nombre de facteurs confondus (qui sont les mêmes pour tous les modèles) et PM_i est le paramètre météorologique ajusté dans le modèle i .

Les AICs sont obtenus à partir des modèles réalisés dans les mêmes jeux de données imputées et ajustés sur les mêmes facteurs de confusion et un des 4 paramètres météorologiques à chaque fenêtre d'exposition.

Pour chaque paramètre et à chaque fenêtre, nous avons obtenu 5 AICs à partir de 5 modèles réalisés dans les 5 jeux de données imputés et calculé la médiane de ces 5 AICs. Nous l'avons sélectionnée et considérée comme l'AIC du paramètre à chaque fenêtre. Enfin, les 8 valeurs d'AIC ont retenues pour comparer les effets de 4 paramètres sur 2 fenêtres d'exposition. Parmi eux, le paramètre le plus influent a été défini par l'AIC du paramètre dont la valeur était la plus petite^{278,279}.

L'association entre le paramètre météorologique le plus influent et la PE sévère a été présentée par son rapport des risques instantané (HR : en anglais hazard ratio) et son intervalle de confiance à 95 % (95 % IC).

6.1.2. Partie 2 : fenêtre la plus influente

Nous avons utilisé des modèles à risques proportionnels stratifiés par la saison de conception dans cette partie. La stratification permet de prendre en compte la variation saisonnière des facteurs météorologiques et aussi de certains facteurs de risque indisponibles.

La fenêtre d'exposition la plus influente est la fenêtre où les impacts des facteurs environnementaux sur la PE sont les plus forts. Dans notre étude, elle a été identifiée parmi les 23 fenêtres de 2 semaines et 21 fenêtres de 4 semaines (44 fenêtres).

Ayant le même principe appliqué pour comparer les effets des paramètres météorologiques, nous avons utilisé des ratios d'évidence (en anglais : Evident ratio : ER)²⁷⁸ pour comparer les influences climatiques à chaque fenêtre d'exposition.

L'utilisation de l'ER d'un modèle est en effet l'utilisation de l'AIC transformé et interprété comme une probabilité. L'ER le plus grand sera préféré.

L'ER de la fenêtre i a été obtenu du modèle i réalisé dans les mêmes jeux de données imputées; stratifiés sur la saison de conception ; ajustés sur les mêmes facteurs confondus et les paramètres météorologiques synthétique de la fenêtre i .

Les ERs de 44 fenêtres d'exposition ont été calculés en 3 étapes :

a) Étape 1 :

Nous avons calculé les AIC des modèles stratifiés sur la saison de conception et ajustés uniquement sur les facteurs confondus (modèle M_0) :

Nous avons obtenu 5 valeurs d'AIC pour chaque jeu de données imputées.

$$AIC_k = -2 \cdot \log L_k + 2 \cdot (V_{fc}) \quad [3]$$

- k varie de 1 à 5
- V_{fc} est le nombre des facteurs de confusion

Nous avons calculé la médiane des AIC_k et l'avons nommé AIC_0 du M_0 .

b) Étape 2 commence par les calculs des ERs de 2 semaines :

Pour la fenêtre i (F_i), l'AIC a été obtenue à partir de chaque modèle réalisé sur les mêmes jeux de données ; stratifié sur la saison de conception ; ajusté sur les mêmes facteurs de confusion et PMSs de chaque fenêtre.

Nous avons aussi obtenu 5 valeurs d'AIC pour chaque jeu de données imputées.

$$AIC_{k_i} = -2 \cdot \log L_{k_i} + 2 \cdot (V_{fc} + PMS_i) \quad [4]$$

- k varie de 1 à 5
- i varie de 1 à 23
- V_{fc} est le nombre des facteurs de confusion
- PMS_i sont les paramètres météorologiques synthétiques de la fenêtre i

Parmi AIC_{k_i} , nous avons également calculé la médian de AIC_{k_i} pour la fenêtre i (AIC_i de la F_i).

Ensuite, nous avons sélectionné la valeur la plus petite (AIC_{i_min}) parmi 23 AIC_i

Nous avons calculé :

- La différence entre AIC_{i_min} et AIC_i et celle entre AIC_{i_min} et AIC_0 :

$$\Delta(AIC_i) = AIC_i - AIC_{i_min} \quad [5]$$

$$\Delta(AIC_0) = AIC_0 - AIC_{i_min} \quad [6]$$

- La vraisemblance relative de la F_i :

$$L(M_i) = \exp\{-\Delta(AIC_i) / 2\} \quad [7]$$

- La vraisemblance relative du M_0 :

$$L(M_{0_F-2S}) = \exp\{-\Delta(AIC_0) / 2\} \quad [8]$$

- La somme de la vraisemblance relative des F_i et M_{0_F-2S}

$$L_{F-2S} = \{L(M_1) + L(M_2) + L(M_3) + \dots + L(M_{23}) + L(M_{0_F-2S})\} \quad [9]$$

- Le poids d'AIC de la F_i :

$$w_i(AIC) = L(M_i) / L_{F-2S} \quad [10]$$

- Le poids d'AIC du M_{0_F-2S} :

$$w_0(\text{AIC}) = L(M_{0_F-2S}) / L_{F-2S} \quad [11]$$

- L'évidence ratio de la F_i (ER_i) :

$$ER_{i_F-2S} = w_i(\text{AIC}) / \{ w_i(\text{AIC}) + w_0(\text{AIC}) \} \quad [12]$$

Enfin, nous avons obtenu 23 valeurs de l'ER de 2 semaines.

c) Étape 3 : la procédure a été répétée pour calculer les 21 ERs de 4 semaines.

Après ces 3 étapes, la fenêtre la plus influente a été identifiée par la valeur l'ER la plus grande parmi les 44 ERs.

Nous avons décrit les relations entre les paramètres météorologiques synthétiques et la PE dans cette fenêtre par leurs HRs et leurs 95 % IC.

6.2. Analyse en sous-groupes

La première analyse en sous-groupes a été réalisée en fonction de la précocité de la PE^{9,266} puisque non seulement les facteurs de risque, la sévérité mais aussi la physiopathologie semblent différents entre la PE précoce et la PE tardive.^{9,266}

L'analyse en fonction des saisons de conception a été faite dans la première partie de ce travail puisque dans cette partie, les modèles de Cox n'ont pas été stratifiés par la saison lors des saisonnalités de plusieurs facteurs de confusion absents (vitamine D, infection, nutrition...) et aussi des paramètres météorologiques.

6.3. Analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilité ont été utilisées dans ce travail afin de vérifier si des erreurs dans les estimations de l'exposition au niveau individuel et des erreurs dues à l'indisponibilité des facteurs de confusion dépendant de la saison peuvent avoir des impacts importants sur les résultats. Elles ont été également appliquées pour vérifier la linéarité des influences climatiques ainsi que la fenêtre la plus influente.

6.3.1. Estimations de l'exposition au niveau individuel

Nous avons étudié les fenêtres au tout début de la grossesse où les femmes peuvent encore ignorer leur grossesse et maintiennent des activités professionnelles et de loisir. Elles peuvent aussi être parties en vacances surtout en été où elles peuvent plus sortir dehors ou avoir plus l'intention de s'exposer au soleil. Pour les femmes qui résident dans des communes ayant une haute proportion d'habitants qui travaillent en dehors des Yvelines, elles ont plus de chance de travailler à l'extérieur du département et s'exposer à des conditions météorologiques différentes de celles en Yvelines...

Une association robuste est vérifiée après l'exclusion :

- des dates de conception se trouvent en juillet et en août
- des communes ayant le taux du lieu de travail des habitants en dehors des Yvelines supérieur à la médiane puis le 3^{ème} quartile.

6.3.2. Linéarité de la relation météo-PE sévère

La linéarité des impacts a été vérifiée par :

- un modèle additif généralisé ajusté sur les facteurs de confusion et le paramètre météorologique le plus influent
- un découpage en quartile du paramètre météorologique le plus influent et l'évaluation du risque à chaque quartile par un modèle de Cox à risques proportionnels en ajustant sur les facteurs de confusion.

6.3.3. Confirmation de la fenêtre la plus influente

La fenêtre la plus influente a été vérifiée par 2 méthodes :

- variation du choix du nombre des clusters (donc nombre des PMSs) dans la procédure de la classification à condition que la valeur propre de chaque classe soit supérieure à 1.
- variation du choix de la valeur d'AIC dans les calculs de l'ER. Nous avons reproduit les étapes de calculs des ERs à partir de la valeur maximale des 5 AICs obtenus des modèles réalisés sur 5 jeux de données imputées. Nous avons comparé la distribution d'ERs estimés à partir de la valeur maximale et médiane dans l'analyse primaire.

6.3.4. Confirmation des impacts météorologiques dans la fenêtre la plus influente

- par l'analyse de cas-complet qui a été réalisée pour comparer des estimations obtenues de cette analyse et les résultats obtenus à partir des données imputées.
- par les impacts de chacun des 14 paramètres météorologiques dans la fenêtre la plus influente qui ont été évalués pour vérifier la cohérence entre une condition météorologique et son paramètre représentatif et de déterminer le paramètre le plus influent durant la fenêtre la plus influente.

7. Outils statistiques

Les données sont analysées à l'aide du logiciel SAS (Inc. version 9.3, Cary, NC) et du logiciel R, (R Development Core Team (2014) avec R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

CHAPITRE 4 - RESULTATS

I. Introduction

Dans ce chapitre, nous commencerons par présenter les caractéristiques de l'étude dont les descriptions des données incluses dans l'étude et l'épidémiologie de la PE sévère.

Ensuite, nous présenterons les résultats des analyses bivariées entre la PE sévère et les covariables sélectionnés qui nous ont conduits à retenir les facteurs de confusion pouvant perturber la relation climat-PE sévère après les critères définis *apriori*. (Rubrique : **Covariables**, page n° : **75** et rubrique :

Modèle de Cox – Analyse principale, page n° : **84**)

La fenêtre d'exposition la plus influente est identifiée par le ratio de l'évidence qui est calculé à partir des AICs. Plus l'ER est grand, plus l'influence des facteurs météorologiques sur la PE sévère au sein la fenêtre est forte.

Les associations entre la PE sévère et les facteurs climatiques ou saisonniers sont décrites à l'aide des HRs et leurs 95 % IC. Une augmentation de l'HR pour la PE sévère correspond à une augmentation du risque du développement de ce syndrome chez des mères participant à notre étude. Les HRs à chaque fenêtre d'exposition sont présentés graphiquement. L'HR et son 95 % IC de chaque facteur de confusion sont aussi présentés.

II. Statistique descriptive

1. Caractéristiques de l'étude

1.1. Données liées à la grossesse

Les caractéristiques des 102909 grossesses uniques conçues entre le 1^{er} mai 2007 et le 31 Mars 2013 sont décrites dans la **Table 7** et la **Figure 7**.

La moyenne d'âge maternel se situait à 31 ans et 74,2 % des femmes étaient âgées de 21 à 34 ans. Chaque femme avait environ 2.3 grossesses (SD : 1,4) mais la moyenne des grossesses conduisant à un accouchement après 22 SA était à 1,9 (SD : 1,1). Plus de la moitié de la population (58 %) était primipare. Il est à noter que la plupart des femmes avaient un niveau d'éducation supérieur ou égal au baccalauréat mais plus de la moitié des femmes avait un statut professionnel de col-bleu.

Table 7. Données liées à la grossesse

Variable	Grossesses uniques (n = 102909)	
Âge maternel, ans	31,1 ± 5,1	
Âge maternel		
≤ 20 ans	1612 (1,6)	
Entre 21 à 34 ans	76389 (74,2)	
≥ 34 ans	24908 (24,2)	
Niveau d'étude		
Non ou primaire	2234 (2,8)	
Secondaire	11158 (13,8)	
Baccalauréat	16902 (20,9)	
Post baccalauréat	50433 (62,5)	
Données manquantes		22182
Statut professionnel		
Col-blanc	32221 (44,7)	
Col-bleu	39819 (55,3)	
Données manquantes		30869
Mère célibataire		
Non	82849 (97,8)	
Oui	1828 (2,2)	
Données manquantes		18232
Consommation d'alcool pendant la grossesse		
Non	83067 (99,7)	
Oui	280 (0,3)	
Données manquantes		19562
Consommation de tabac pendant la grossesse		
Non	78749 (94,4)	
Oui	4704 (5,6)	
Données manquantes		19456
Antécédents de prématurité		
Non	87440 (95,8)	
Oui	3815 (4,2)	
Données manquantes		11654
Antécédents de césarienne		
Non	87988 (89,8)	
Oui	10040 (10,2)	
Données manquantes		4881
Primarité		
Non	60042 (58,3)	
Oui	42867 (41,7)	
Diabète gestationnel		
Non	98715 (95,9)	
Oui	4194 (4,1)	
Pré-éclampsie sévère		
Non	102064 (99,2)	
Oui	845 (0,8)	
Rupture membranaire plus de 12 heures avant l'accouchement		
Non	75393 (86,9)	
Oui	11382 (13,1)	
Données manquantes		16134
Pathologie en cours de grossesse		
Non	82994 (89,4)	
Oui	9845 (10,6)	
Données manquantes		1007
Données présentées par la moyenne ± écart-type ou n = effectif et (pourcentage) selon chaque modalité indiquée		

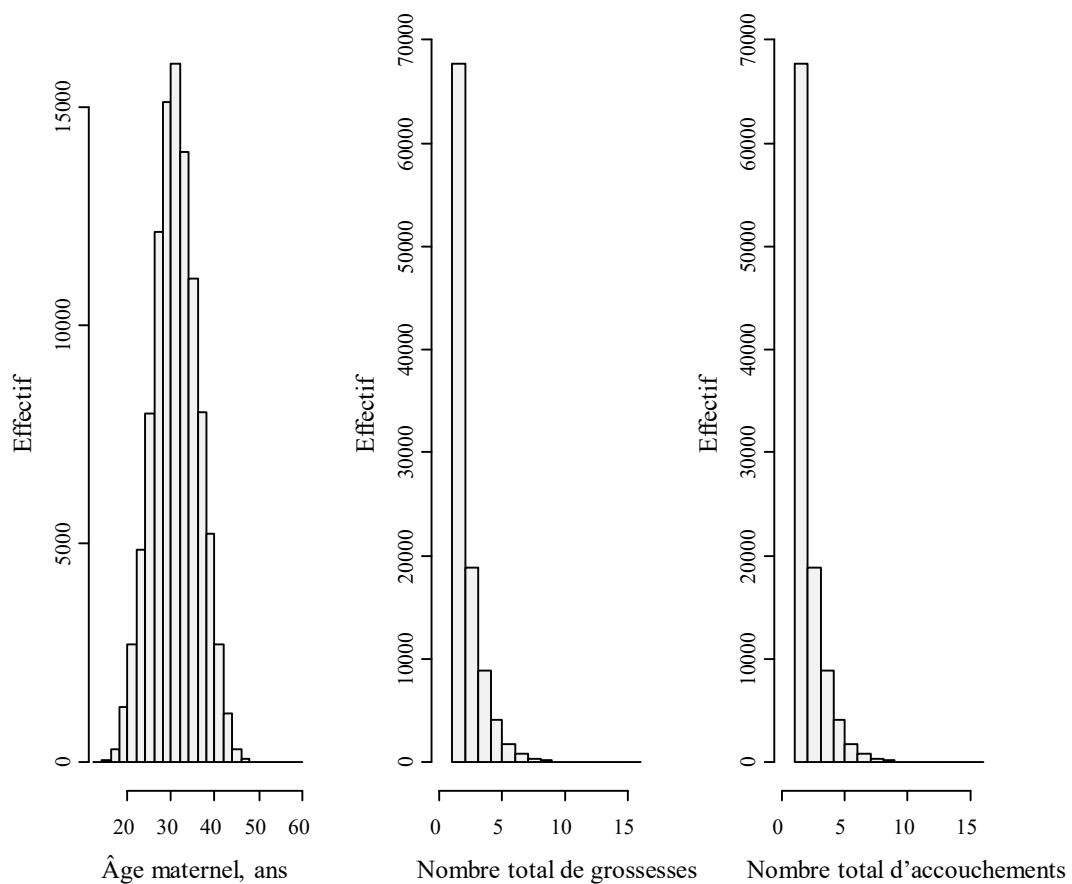


Figure 7. Distribution de l'âge maternel, du nombre de grossesses et d'accouchement

Parmi 3 variables quantitatives concernant la mère, seule la distribution de la variable « *âge maternel* » suit approximativement la loi normale. À partir des analyses descriptives et le risque connu de la PE chez des femmes primipares, nous avons transformé la variable « *nombre total d'accouchement* » en variable « *Primarité* » ayant un caractère binaire (*Oui* ou *Non*).

1.2. Données liées au fœtus

La **Table 8** et la **Figure 8** présentent des caractéristiques du fœtus.

Avec une moyenne d'âge gestationnel de 39 SA (SD : 1,8), 5 % des bébés étaient nés avant 37 SA et 1,3 % avant 34 SA.

Le taux de mort-né était à 0,4 % et 5,2 % des bébés ont été transférés vers un service de réanimation ou un service néonatal après la naissance.

Table 8. Données liées au fœtus

Variable	Grossesses uniques (n = 102909)	
Sexe du fœtus		
<i>Male</i>	52685 (51,4)	
<i>Femelle</i>	49857 (48,6)	
<i>Données manquantes</i>		367
Naissance avant 37 semaines d'aménorrhée		
<i>Non</i>	97792 (95)	
<i>Oui</i>	5117 (5)	
Naissance avant 34 semaines d'aménorrhée		
<i>Non</i>	101530 (98,7)	
<i>Oui</i>	1379 (1,3)	
Poids de naissance, en gramme	3309 ± 524	
<i>Données manquantes</i>		253
Poids de naissance inférieur à 1500 g		
<i>Non</i>	101831 (99,2)	
<i>Oui</i>	825 (0,8)	
<i>Données manquantes</i>		253
Petit poids pour l'âge gestationnel		
<i>Non</i>	92840 (90,5)	
<i>Oui</i>	9702 (9,5)	
<i>Données manquantes</i>		367
Taille de naissance, en cm	49,8 ± 2,5	
<i>Données manquantes</i>		5286
Périmètre crânien de naissance, en cm	34,5 ± 1,7	
<i>Données manquantes</i>		5442
Transfert de l'enfant après la naissance		
<i>Non</i>	80712 (94,8)	
<i>Oui</i>	4425 (5,2)	
<i>Données manquantes</i>		17772
Mort du fœtus à partir de 22 semaines d'aménorrhée		
<i>Non</i>	102507 (99,6)	
<i>Oui</i>	402 (0,4)	
Données présentées par la moyenne ± écart-type ou n = Effectif et (pourcentage) selon chaque modalité indiquée		

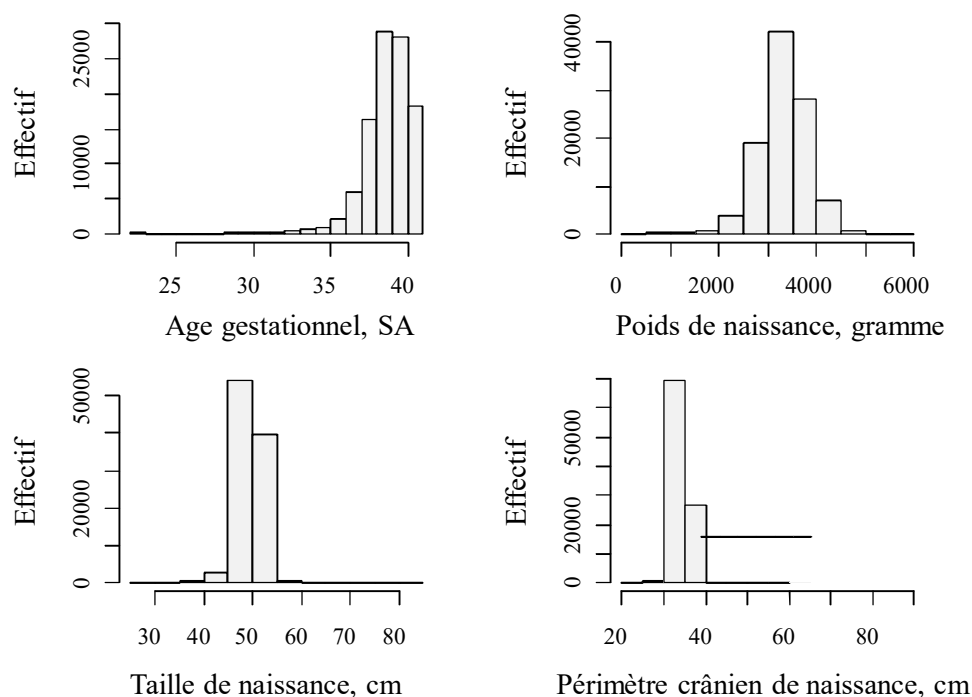


Figure 8. Distribution de l'âge gestationnel, du poids, de la taille et du périmètre crânien du bébé à la naissance

1.3. Données liées à la maternité

Le taux de femmes ayant accouché dans une maternité publique ou une maternité du niveau II était le plus élevé. (Table 9)

Table 9. Données liées à la maternité

Variable	Grossesses uniques (n = 102909)
Catégorie de maternité	
Privée	33198 (32,8)
Publique	67902 (67,2)
Données manquantes	1809
Niveau de maternité	
Type I	24520 (24,1)
Type II	49520 (48,6)
Type III	27824 (27,3)
Données manquantes	1045
Données présentées par la moyenne \pm écart-type ou n = Effectif et (pourcentage) selon chaque modalité indiquée	

1.4. Données liées à la commune maternelle

Seules 20 % des communes des Yvelines ont une densité supérieure à 1000 habitants/km², cependant 77,7 % des femmes participant à cette étude y vivaient. (**Table 10** et **Figure 9**)

De grands espaces naturels sont présents dans plus de 39 % communes et couvrent 30 % de la surface du territoire départemental, 73809 (71,7 %) femmes habitaient dans des communes présentant de grands espaces naturels.

Les femmes enceintes (56 %) avaient tendance à travailler dans leur département de résidence. Moins de 44 % d'entre elles avaient un lieu de travail à l'extérieur des Yvelines pendant que cette proportion était à 46% pour tous les Yvelinois. De même, la plupart des femmes habitaient dans des communes où la proportion des habitants à travailler en dehors des Yvelines était au-dessous de la médiane (83,5 %) et du 3^{ème} quartile (96 %) de cette proportion départementale.

La médiane du revenu annuel par ménage de l'ensemble des communes (45717 €/an) était supérieure à celle des communes de résidence des mères (37587 €/an).

Table 10. Données liées à la commune maternelle

Variable	Grossesses uniques (n = 102909)
Densité de la commune, habitants / km ²	2658 ± 1758
Présence de grands espaces naturels	
<i>Non</i>	29100 (28,3)
<i>Oui</i>	73809 (71,7)
Proportion d'habitants ayant un baccalauréat, %	16,6 ± 1,7
Proportion d'habitants ayant un travail du type col-bleu, %	11,3 ± 5,6
Proportion de chômeurs, %	6,7 ± 2,3
Lieu de travail en dehors des Yvelines, %	44,1 ± 2,4
Lieu de travail en dehors des Yvelines au-dessus de la médiane	
<i>Non</i>	85955 (83,5)
<i>Oui</i>	16954 (16,5)
Revenu médian par ménage, €/an	37587 ± 8405
Données présentées par la moyenne ± écart-type ou n = Effectif et (pourcentage) selon chaque modalité indiquée	

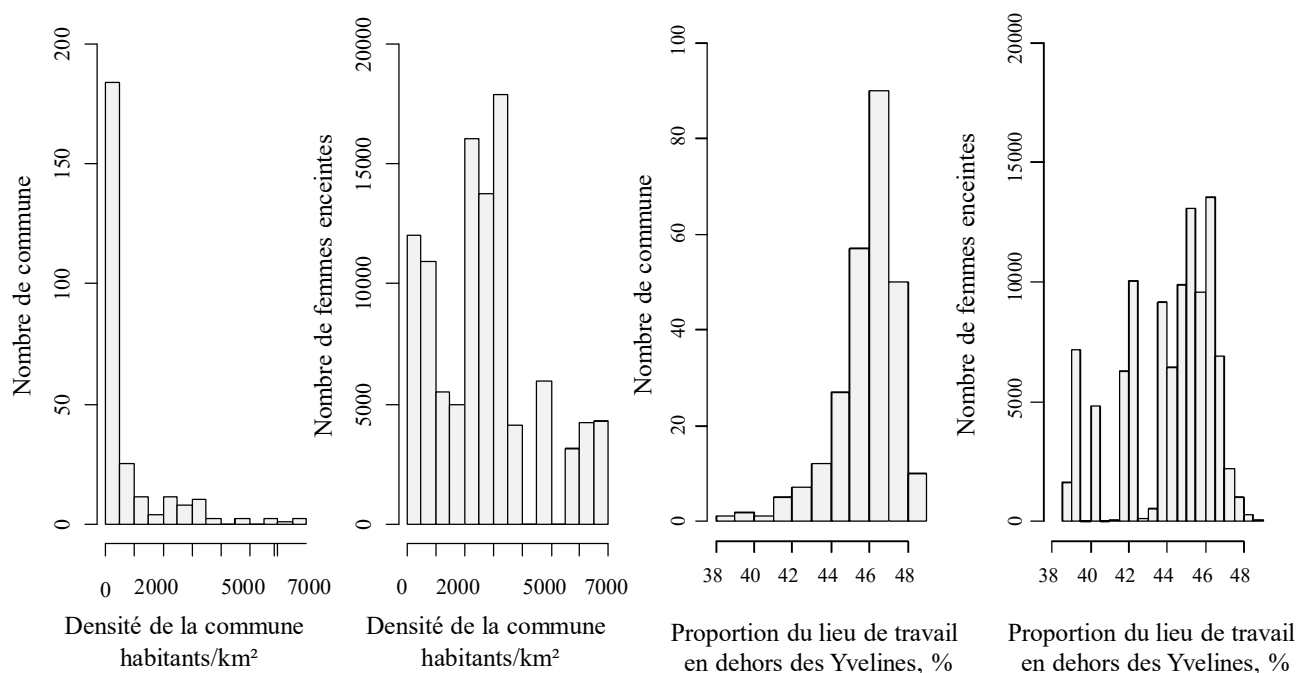


Figure 9. Distribution de la proportion de densité de la commune et du lieu de travail en dehors du département selon le nombre de communes et selon le nombre de femmes enceintes

1.5. Données météorologiques

1.5.1. Distribution temporelle

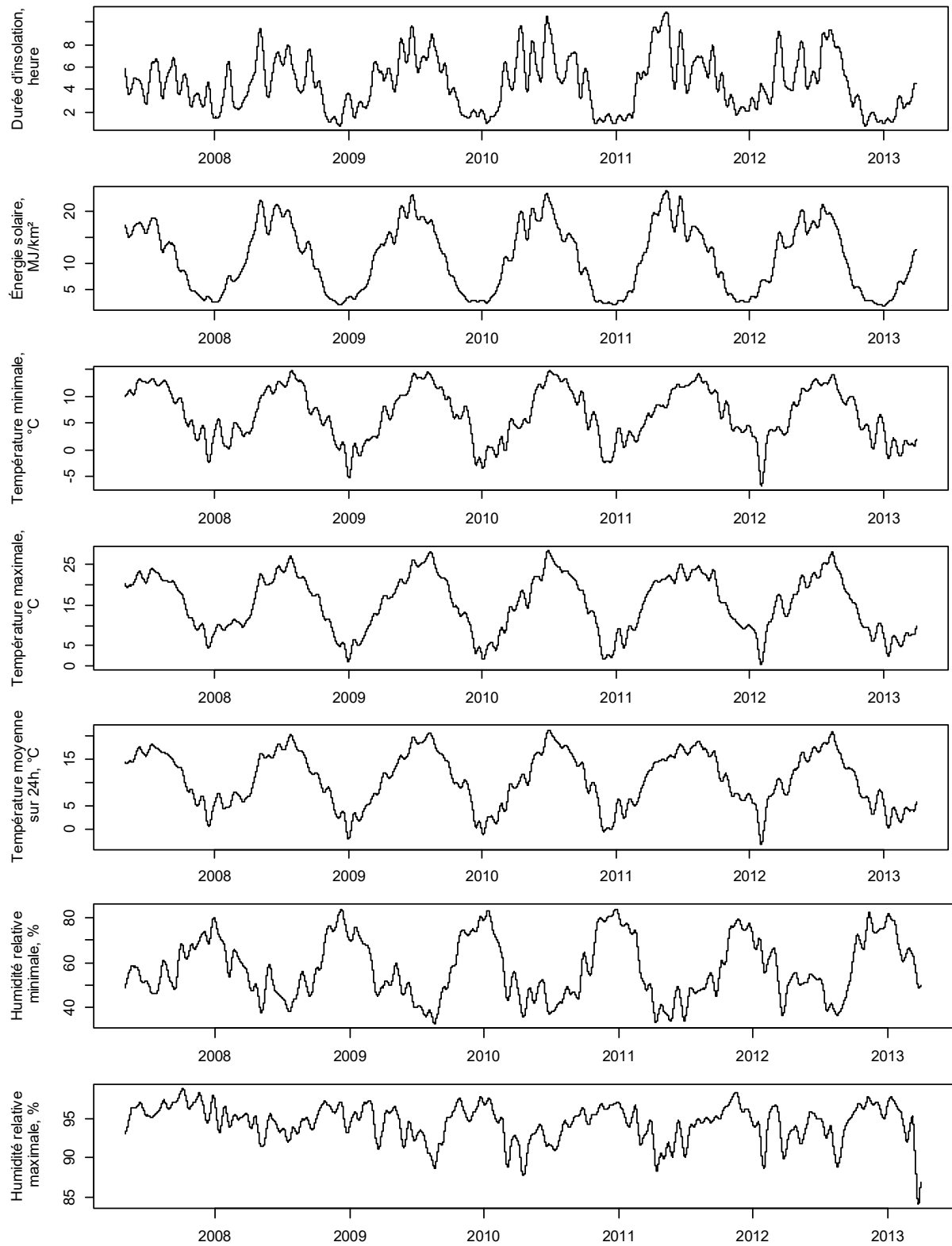
Bien que les mesures des données météorologiques varient selon l'année et selon les saisons d'une année, la distribution temporelle de ces données a été confirmée. Nous avons observé la variation saisonnière très nette des principaux paramètres (de températures, solaires et de l'humidité minimale ...).

Pour une année, les températures, la durée d'ensoleillement ou l'énergie solaire augmente du mois de janvier au mois de juillet et diminue du mois de juillet au mois de décembre. Les valeurs maximales de ces paramètres se trouvent en Juillet contrairement au paramètre de l'humidité minimale qui baisse le plus en juillet, ce qui est en cohérence avec la saisonnalité de la durée quotidienne de l'humidité supérieur à 80 %. En générale, le temps est le plus chaud et le plus sec en Juillet ; le plus humide et le plus froid en décembre.

La variation saisonnière des autres paramètres météorologiques notamment des vents n'est pas très remarquable. Les vitesses du vent sont réduites en septembre, le mois marqué par le changement des saisons été-automne quand le temps est encore chaud et lumineux mais la température, la durée d'ensoleillement commencent à baisser considérablement pendant que l'humidité commence à augmenter nettement (**Table 11** et **Figure 10**)

Table 11. Paramètres météorologiques en moyenne sur 2 semaines selon les mois entre le 1^{er} mai 2007 et le 31 mars 2013

Paramètre météorologique	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Durée d'ensoleillement, heure	2,0	3,2	4,9	6,4	6,6	6,2	6,5	6,3	5,8	3,8	1,9	2,0
Énergie solaire, Mégajoule/km²	3,4	6,3	11,0	16,1	18,5	19,1	18,4	15,5	11,8	6,8	3,3	2,6
Température minimale, °C	0,9	1,0	3,2	5,9	9,6	12,1	13,0	12,9	9,8	6,9	4,0	0,9
Température maximale, °C	6,3	8,0	12,5	16,8	20,3	22,7	24,3	23,9	20,4	14,9	9,8	6,2
Température moyenne sur 24 h, °C	3,3	4,2	7,5	11,1	14,7	17,0	18,2	18,0	14,6	10,5	6,7	3,4
Humidité relative minimale, %	73,7	64,1	51,7	46,0	48,3	47,6	42,5	45,9	50,9	64,3	75,6	77,2
Humidité relative maximale, %	95,3	94,8	92,6	92,6	93,2	94,0	93,3	93,3	95,0	96,3	96,6	96,0
Durée de l'humidité ≤40%, heure	0,1	0,1	1,2	1,7	1,4	1,0	2,2	1,6	0,7	0,1	0,0	0,0
Durée de l'humidité ≥80%, heure	19,5	16,1	11,7	9,8	11,0	11,1	9,2	10,2	12,4	17,2	20,6	20,5
Hauteur des précipitations, ml	1,6	1,1	1,3	1,3	2,0	2,3	1,9	1,6	1,4	1,9	1,7	2,0
Durée des précipitations, heure	3,5	2,9	1,9	1,7	1,7	1,7	1,4	1,4	1,4	2,2	3,3	3,5
Pression atmosphérique, hPa	1017,8	1018,9	1016,4	1013,8	1015,9	1015,6	1015,6	1016,2	1018,2	1017,0	1014,1	1017,2
Vitesse du vent maximale instantanée, m/s	10,3	9,8	10,8	10,5	10,2	10,3	10,5	10,2	9,5	9,2	10,3	10,6
Vitesse moyenne du vent à 10 m, m/s	3,4	3,2	3,4	3,0	2,9	2,9	2,9	2,9	2,7	2,7	3,3	3,5
Données moyennées sur 15 jours autour de la date de mesure des données météorologique												



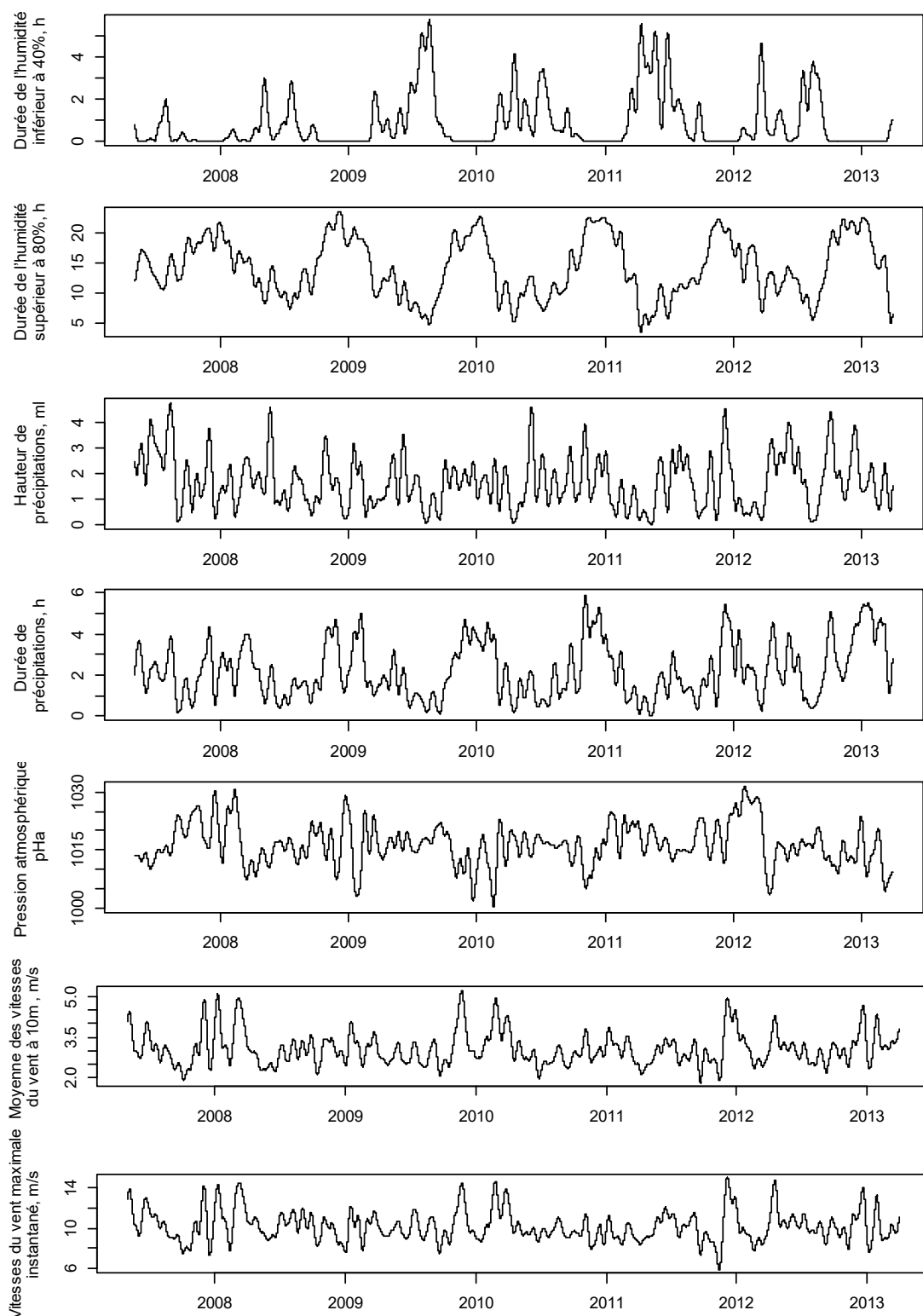


Figure 10. Série temporelle des paramètres météorologiques en moyenne sur 2 semaines en Yvelines entre le 1^{er} mai 2007 et le 31 mars 2013

1.5.2. Condition climatique et sa multivarié par nature

a) *Corrélation particulière*

Table 12. Corrélation entre les paramètres météorologiques en moyennes journalières en Yvelines entre le 1^{er} mai 2007 et le 31 mars 2013

Paramètre météorologique	Codage de paramètre	INST	GLOT	TN	TX	TM	UN	UX	DHUMI40	DHUMI80	RR	DRR	PMERM	FXI	FFM
Durée d'ensoleillement	INST		0,9	0,6	0,8	0,7	-0,9	-0,6	0,8	-0,9	-0,3	-0,8	0,2	-0,2	-0,4
Énergie solaire	GLOT	0,9		0,8	0,9	0,8	-0,9	-0,6	0,7	-0,9	-0,1	-0,7	-0,0	-0,0	-0,3
Température minimale	TN	0,6	0,8		1,0	1,0	-0,7	-0,2	0,4	-0,6	0,2	-0,5	-0,1	0,1	-0,3
Température maximale	TX	0,8	0,9	1,0		1,0	-0,8	-0,4	0,6	-0,8	0,0	-0,6	0,0	-0,0	-0,4
Température moyenne sur 24 h	TM	0,7	0,8	1,0	1,0		-0,8	-0,3	0,5	-0,7	0,1	-0,6	-0,0	0,0	-0,3
Humidité relative minimale	UN	-0,9	-0,9	-0,7	-0,8	-0,8		0,7	-0,8	1,0	0,2	0,7	-0,1	-0,0	0,3
Humidité relative maximale	UX	-0,6	-0,6	-0,2	-0,4	-0,3	0,7		-0,7	0,8	0,4	0,5	-0,1	-0,1	-0,0
Durée de l'humidité ≤ 40%	DHUMI40	0,8	0,7	0,4	0,6	0,5	-0,8	-0,7		-0,8	-0,3	-0,6	0,1	-0,1	-0,3
Durée de l'humidité ≥ 80%	DHUMI80	-0,9	-0,9	-0,6	-0,8	-0,7	1,0	0,8	-0,8		0,3	0,7	-0,1	-0,0	0,2
Durée des précipitations	RR	-0,3	-0,1	0,2	0,0	0,1	0,2	0,4	-0,3	0,3		0,6	-0,5	0,4	0,3
Hauteur des précipitations	DRR	-0,8	-0,7	-0,5	-0,6	-0,6	0,7	0,5	-0,6	0,7	0,6		-0,5	0,4	0,5
Pression atmosphérique	PMERM	0,2	-0,0	-0,1	0,0	-0,0	-0,1	-0,1	0,1	-0,1	-0,5	-0,5		-0,4	-0,3
Vitesse du vent maximale instantanée	FXI	-0,2	-0,0	0,1	-0,0	0,0	-0,0	-0,1	-0,1	-0,0	0,4	0,4	-0,4		0,9
Vitesse moyenne du vent à 10 m	FFM	-0,4	-0,3	-0,3	-0,4	-0,3	0,3	-0,0	-0,3	0,2	0,3	0,5	-0,3	0,9	

Les paramètres représentatifs pour le climat forment une relation quasi linéaire ($r = 0,9$ entre la durée d'ensoleillement et l'énergie solaire ; $r = 0,8$ entre l'énergie solaire et la température minimale ; $r \approx 1$ entre la température minimale et maximale ...). Cependant, la corrélation n'a pas été trouvée entre tous les paramètres météorologiques ($r = 0,1$ pour la relation entre la température maximale et la Vitesse moyenne du vent à 10 m). (Table 12 ci-dessus et Figure 31 en ANNEXE).

On note aussi que plus la fenêtre d'exposition était large, plus les corrélations entre les paramètres augmentaient. Par exemple, le coefficient de corrélation entre la durée d'ensoleillement et la température minimale était à 0,82 et 0,86 pour la fenêtre de 30 jours et de 90 jours, respectivement. (Table 39, en ANNEXE)

b) Paramètres météorologiques synthétiques selon les choix du nombre de classes

Fenêtre de 2 semaines

La **Table 13** décrit la partition de 14 paramètres météorologiques sur une fenêtre de 2 semaines en fonction des choix du nombre de classes et les qualités de classification.

La première partition de ces paramètres était constituée en 2 classes, La somme des variances des PMSs était à 68 %. La classe 1 contenait 10 paramètres, sa seconde valeur propre valait 2,7. La classe 2 regroupait 4 paramètres et sa valeur propre valait 1,4. Les classes auront été divisées.

En divisant ces paramètres en 3 classes, nous avons obtenu 75% pour la variance expliquée par la partition. La classe 1 de la partition en 2 classes continuait à être divisée en deux, notées classe 1 (regroupait 7 paramètres) et classe 3 (regroupait 3 paramètres). La classe 2 était inchangée. Sa valeur propre était légèrement supérieure à 1.

En divisant ces paramètres en 4 classes, nous avons obtenu 82 % pour la variance expliquée par la participation. La classe 2 de la partition en 3 classes a été divisée en deux classes, notées 2 et 4. La valeur propre était en dessous du seuil de 1.

En divisant ces paramètres en 5 classes, nous avons obtenu 88 % pour la variance expliquée par la partition. La classe 1 de la partition en 4 classes a été divisée en deux classes, notées 1 et 5. La classe 5 contenait un seul paramètre météorologique. La valeur propre était inférieure de 1.

Il est à noter qu'en divisant les paramètres en plus de 3 classes, la valeur propre des nouvelles classes a été passée en dessous du seuil de 1 et certaines nouvelles classes contenait un seul paramètre. Il est inutile de disposer d'une classe qui n'explique pas plus d'un paramètre. La procédure devrait s'arrêter après avoir divisé les 14 paramètres en 3 classes car la partition des paramètres était suffisamment homogène et informative.

Table 13. Partition des paramètres météorologiques sur la fenêtre de 2 semaines et la qualité de classification selon le choix du nombre des classes

Nombre de classe choisi	Classe	Paramètre météorologique	Pourcentage cumulée de variance expliquée	Valeur propre
Le choix de 2 classes	Classe 1	Durée d'enselement Énergie solaire Température minimale Température maximale Température moyenne sur 24 h Humidité relative minimale Humidité relative maximale Durée de l'humidité ≤ 40 % Durée de l'humidité ≥ 80 % Durée des précipitations	52 %	2,7
	Classe 2	Hauteur des précipitations Pression atmosphérique Vitesse moyenne du vent à 10 m Vitesse du vent maximale instantanée	68 %	1,4
Le choix de 3 classes	Classe 1	Durée d'enselement Énergie solaire Humidité relative minimale Humidité relative maximale Durée de l'humidité ≤ 40 % Durée de l'humidité ≥ 80 % Durée des précipitations	52 %	2,7
	Classe 2	Hauteur des précipitations Pression atmosphérique Vitesse moyenne du vent à 10 m Vitesse du vent maximale instantanée	68 %	1,4
	Classe 3	Température minimale Température maximale Température moyenne sur 24 h	75 %	1,0
Le choix de 4 classes	Classe 1	Durée d'enselement Énergie solaire Humidité relative minimale Humidité relative maximale Durée de l'humidité ≤ 40 % Durée de l'humidité ≥ 80 % Durée des précipitations	52 %	2,7
	Classe 2	Vitesse moyenne du vent à 10 m Vitesse du vent maximale instantanée	68 %	1,4
	Classe 3	Température minimale Température maximale Température moyenne sur 24 h	75 %	1,0
	Classe 4	Hauteur des précipitations Pression atmosphérique	82 %	0,9
Le choix de 5 classes	Classe 1	Durée d'enselement Énergie solaire Humidité relative minimale Durée de l'humidité ≤ 40 % Durée de l'humidité ≥ 80 % Durée des précipitations	52 %	2,7
	Classe 2	Vitesse moyenne du vent à 10 m Vitesse du vent maximale instantanée	68 %	1,4
	Classe 3	Température minimale Température maximale Température moyenne sur 24 h	75 %	1,0
	Classe 4	Hauteur des précipitations Pression atmosphérique	82 %	0,9
	Classe 5	Humidité relative maximale	88 %	0,5

Les paramètres météorologiques ont été moyennés sur 2 semaines et normalisés avant d'être utilisés dans la procédure de classification des variables

Fenêtre de 4 semaines

Les 14 paramètres météorologiques sur la fenêtre de 4 semaines ont été aussi classés par les procédures de classifications (**Table 14**). Après les avoir divisés en 3 classes, la classe 2 était inchangée. La classe 1 de la partition en 2 classes a été divisée en deux classes, notées 1 (regroupait 9 paramètres) et 3 (un seul paramètre). La valeur propre valait 1. Il est intéressant de noter que la répartition et les caractéristiques sont identiques entre les classes 2 de fenêtres de 2 semaines et de 4 semaines. La répartition en 3 classes correspondait aux critères définis dans la méthode.

Table 14. Partition des paramètres météorologiques sur la fenêtre de 4 semaines et la qualité de classification selon le choix du nombre des classes

Nombre de classe choisi	Classe	Paramètre météorologique	Pourcentage cumulée de variance expliquée	Valeur propre
Le choix de 2 classes	Classe 1	Durée d'enselement	54 %	2,3
		Énergie solaire		
		Température minimale		
		Température maximale		
		Température moyenne sur 24 h		
	Classe 2	Humidité relative minimale	68 %	1,3
		Humidité relative maximale		
		Durée de l'humidité ≤ 40 %		
		Durée de l'humidité ≥ 80 %		
		Durée des précipitations		
Le choix de 3 classes	Classe 1	Hauteur des précipitations	54 %	2,3
		Pression atmosphérique		
		Vitesse moyenne du vent à 10 m		
		Vitesse du vent maximale instantanée		
		Humidité relative maximale		
	Classe 2	Durée d'enselement	68 %	1,3
		Énergie solaire		
		Température minimale		
		Température maximale		
		Température moyenne sur 24 h		
Le choix de 4 classes	Classe 1	Humidité relative minimale	75 %	1,0
		Durée de l'humidité ≤ 40 %		
		Durée de l'humidité ≥ 80 %		
		Durée des précipitations		
		Hauteur des précipitations		
	Classe 2	Pression atmosphérique	82 %	0,9
		Vitesse moyenne du vent à 10 m		
		Vitesse du vent maximale instantanée		
		Humidité relative maximale		
		Température minimale		
Le choix de 5 classes	Classe 1	Température maximale	88 %	0,6
		Température moyenne sur 24 h		
		Humidité relative minimale		
		Durée de l'humidité ≤ 40 %		
		Durée de l'humidité ≥ 80 %		
	Classe 2	Durée des précipitations	75 %	1,0
		Hauteur des précipitations		
		Pression atmosphérique		
		Vitesse moyenne du vent à 10 m		
		Vitesse du vent maximale instantanée		

Les paramètres météorologiques ont été moyennés sur 4 semaines et normalisés avant d'être utilisés dans la procédure de classification des variables

a) *Caractéristiques des conditions météorologiques dans le département des Yvelines*

Selon les résultats obtenus à partir des procédures de classification, pour chaque durée des fenêtres d'exposition, le regroupement en 3 classes des paramètres météorologiques était le plus adapté aux critères définis dans la méthode. Ceci signifie que 3 conditions météorologiques (3 paramètres météorologiques synthétiques) ont été distinguées en Yvelines dont l'une dominée par le vent a été identiquement identifiée aux fenêtres d'une durée de 2 et de 4 semaines.

Pour la durée de 2 semaines (Table 15) :

- Incluant tous les paramètres d'humidité et liés au soleil, la première condition était marquée par une humidité élevée et une courte durée d'ensoleillement. Le carré du coefficient de corrélation linéaire (r^2) entre l'humidité relative minimale et la PMS de sa classe (F-2S Classe1) était la plus forte. Le PMS de la classe 1 était nommé F-2S PMS *Humidité* (ou condition météorologique dominée par l'humidité sur une fenêtre de 2 semaines).
- Incluant tous les paramètres du vent, la deuxième condition (F-2S SMP *Vent*) était dominée par une force du vent. Le paramètre « Vitesse du vent maximale instantanée » de la classe 2 était bien corrélé avec le PMS de sa classe ($r^2 = 0,91$) et faiblement corrélé avec les autres SMP ($r^2 < 0,2$). La classe 2 semblait plus homogène que la classe 1 car les coefficients $1 - r^2$ Ratio des paramètres dans cette classe sont plus faibles que ceux dans la F-2S Classe1.
- Regroupait uniquement des paramètres températures, la troisième condition était soulignée par une haute température (F-2S PMS *Température*). La F-2S Classe3 était la plus homogène et plus séparée des autres classes.

Table 15. Caractéristique des conditions météorologiques sur 2 semaines en Yvelines

Paramètre météorologique ^a	Classe	Carré du coefficient de corrélation linéaire (R ²)			Corrélation linéaire ^e		
		r^2 intra-classe ^b	r^2 inter-classe ^c	1- r^2 Ratio ^d	F-2S PMS <i>Humidité</i>	F-2S PMS <i>Vent</i>	F-2S PMS <i>Température</i>
Humidité relative minimale		0,94	0,50	0,13	0,97	0,25	-0,71
Durée de l'humidité ≥ 80 %		0,91	0,47	0,17	0,95	0,20	-0,68
Durée d'ensoleillement		0,90	0,49	0,19	-0,95	-0,36	0,70
Énergie solaire	F-2S Classe1	0,83	0,67	0,53	-0,91	-0,16	0,82
Durée de l'humidité ≤ 40 %		0,68	0,27	0,44	-0,82	-0,27	0,52
Durée des précipitations		0,64	0,39	0,60	0,80	0,63	-0,53
Humidité relative maximale		0,15	0,03	0,88	0,39	0,18	-0,03
Vitesse du vent maximale instantanée		0,83	0,02	0,18	0,16	0,91	-0,02
Vitesse moyenne du vent à 10 m	F-2S Classe2	0,72	0,16	0,33	0,40	0,85	-0,32
Hauteur des précipitations		0,48	0,11	0,59	0,34	0,69	0,11
Pression atmosphérique		0,47	0,04	0,55	-0,19	-0,69	-0,04
Température moyenne sur 24 h		1,00	0,54	0,00	-0,73	-0,09	1,00
Température maximale	F-2S Classe3	0,98	0,62	0,05	-0,79	-0,13	0,99
Température minimale		0,98	0,38	0,04	-0,61	-0,00	0,99

F-2S : Fenêtre de 2 semaines
PMS : Paramètre Météorologique Synthétique ou *condition météorologique* de chaque classe
^a : chaque paramètre météorologique moyenné sur une fenêtre de 2 semaines a été normalisé avant d'être utilisés dans la procédure de classification des variables
^b : Carré du coefficient de corrélation linéaire entre chaque paramètre météorologique et son PMS de sa classe.
^c : Carré du coefficient de corrélation linéaire entre chaque paramètre météorologique et le PMS de la classe la plus proche " au sens de la corrélation au carré, autre que sa propre classe
^d : $1-R^2 \text{ Ratio} = (1- R^2 \text{ intra-classe}) / (1- R^2 \text{ inter-classe})$
^e : Corrélation linéaire entre chaque paramètre météorologique et chaque PMS de sa classe

Pour la durée de 4 semaines (Table 16).

- la première condition météorologique sur 4 semaines (F-4S PMS *Solaire*) appartenait à la classe 1 qui regroupait 9 paramètres météorologiques dont la durée d'ensoleillement, les températures étaient corrélées positivement pendant que les paramètres d'humidité corrélés négativement avec le PMS de la classe. La durée d'ensoleillement était le paramètre dominant de F-4S Classe1 car parmi les paramètres regroupés dans cette classe, son carré du coefficient de corrélation linéaire était le plus fort, son 1- r^2 Ratio était le plus petit.
- il est intéressant de noter que la répartition était la même dans la Classe2 de F-4S et de F-2S. Les caractéristiques du F-4S PMS *Vent* et du F-2S PMS *Vent* étaient quasi identiques.
- la F-4S Classe3 contenait uniquement l'humidité maximale qui n'était pas corrélée avec les autres PMSs.

Table 16. Caractéristique des conditions météorologiques sur 4 semaines en Yvelines

Paramètre météorologique ^a	Classe	Carré du coefficient de corrélation linéaire (R ²)			Corrélation linéaire ^e		
		<i>r</i> ² intra-classe ^b	<i>r</i> ² inter-classe ^c	1- <i>r</i> ² Ratio ^d	F-4S PMS <i>Soleil</i>	F-4S PMS <i>Vent</i>	F-4S PMS <i>Humidité maximale</i>
Énergie solaire		0,90	0,04	0,10	0,95	-0,19	-0,13
Durée d'ensoleillement		0,89	0,13	0,12	0,94	-0,36	-0,20
Humidité relative minimale		0,87	0,19	0,17	-0,93	0,22	0,43
Température maximale		0,89	0,04	0,12	0,94	-0,21	0,01
Durée de l'humidité ≥ 80 %	F-4S Classe1	0,86	0,05	0,15	-0,93	0,22	0,22
Température moyenne sur 24 h		0,83	0,03	0,17	0,91	-0,17	-0,04
Température minimale		0,71	0,01	0,29	0,84	-0,11	0,01
Durée des précipitations		0,64	0,35	0,56	-0,80	0,59	0,22
Durée de l'humidité ≤ 40 %		0,61	0,09	0,42	0,78	-0,29	-0,22
Vitesse du vent maximale instantanée		0,84	0,01	0,16	-0,12	0,92	-0,01
Vitesse moyenne du vent à 10 m	F-4S	0,75	0,22	0,32	-0,47	0,87	0,02
Hauteur des précipitations	Classe2	0,37	0,09	0,69	-0,15	0,61	0,30
Pression atmosphérique		0,31	0,08	0,74	0,08	-0,56	0,28
Humidité relative maximale	F-4S Classe3	1,00	0,03	0,00	-0,18	0,02	1,00

F-4S : Fenêtre de 4 semaines

PMS : Paramètre Météorologique Synthétique ou *condition météorologique* de chaque classe

^a : chaque paramètre météorologique moyenné sur une fenêtre de 4 semaines a été normalisé avant d'être utilisés dans la procédure de classification des variables

^b : Carré du coefficient de corrélation linéaire entre chaque paramètre météorologique et son PMS de sa classe.

^c : Carré du coefficient de corrélation linéaire entre chaque paramètre météorologique et le PMS de la classe la plus proche " au sens de la corrélation au carré, autre que sa propre classe

^d : 1-R² Ratio = (1- R² intra-classe) / (1- R² inter-classe)

^e : Corrélation linéaire entre chaque paramètre météorologique et chaque PMS de sa classe

Les résultats décrits dans la **Table 17** ont montré une cohérence parfaite entre les PMSs et leurs paramètres météorologiques représentatifs. On observe une diminution de F-2S SMP *Humidité* et F-4S PMS *Humidité maximale*, une augmentation de F-2S PMS *Température* et F-4S PMS *Solaire* depuis le printemps jusqu'à la fin été (entre mars et septembre). F-2S SMP *Humidité* et F-4S PMS *Humidité maximale* commençaient à augmenter du mois d'octobre d'une année jusqu'au mois de février de l'année suivante contrairement à F-2S PMS *Température* et F-4S PMS *Solaire* qui commençaient à baisser pendant cette période.

Les distributions des PMSs *Vent* (F-2S et F-4S) selon les mois étaient quasiment pareilles. Le PMSs *Vent* était le plus fort en décembre et la plus faible en septembre, respectivement. Le temps venteux était observé durant les mois où il y a du changement saisonnier : en décembre (entre l'automne et l'hiver), en mars (entre l'hiver et le printemps), en juin (entre le printemps et l'été) mais le temps ayant le moins de vent était observé en septembre, au moment du changement de l'été à l'automne.

Table 17. Conditions météorologiques selon les mois entre le 1^{er} mai 2007 et le 31 mars 2013

Paramètre météorologique synthétique	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Fenêtre de 2 semaines												
F-2S PMS <i>Humidité</i>	1,14	0,61	-0,29	-0,80	-0,74	-0,67	-1,01	-0,77	-0,33	0,55	1,22	1,27
F-2S PMS <i>Vent</i>	0,14	-0,23	0,20	-0,09	-0,01	0,06	0,01	-0,15	-0,48	-0,40	0,19	0,36
F-2S PMS <i>Température</i>	-1,32	-1,17	-0,61	-0,01	0,63	1,05	1,27	1,22	0,64	-0,07	-0,73	-1,32
Fenêtre de 4 semaines												
F-4S PMS <i>Solaire</i>	-1,32	-0,88	-0,05	0,56	0,76	0,91	1,22	1,03	0,49	-0,40	-1,14	-1,41
F-4S PMS <i>Vent</i>	0,16	-0,21	0,26	-0,09	-0,03	0,11	-0,02	-0,24	-0,64	-0,54	0,25	0,49
F-4S PMS <i>Humidité maximale</i>	0,25	0,14	-0,24	-0,27	-0,13	-0,01	-0,14	-0,11	0,19	0,44	0,50	0,39
F-2S : fenêtre de 2 semaines ; F-4S : fenêtre de 4 semaines ; PMS : paramètre météorologique synthétique												

1. Pré-éclampsie sévère

La pré-éclampsie sévère a été diagnostiquée chez 845 (0,8%) parmi 102909 grossesses uniques sélectionnées, chez 212 (15,4 %) parmi 1379 femmes ayant accouchées avant 34 semaines d'aménorrhées et chez 633 (0,6 %) parmi 101530 femmes ayant accouchées après 34 SA. Les taux de la PE sévère et d'accouchements selon l'âge gestationnel sont présentés dans la **Figure 11**.

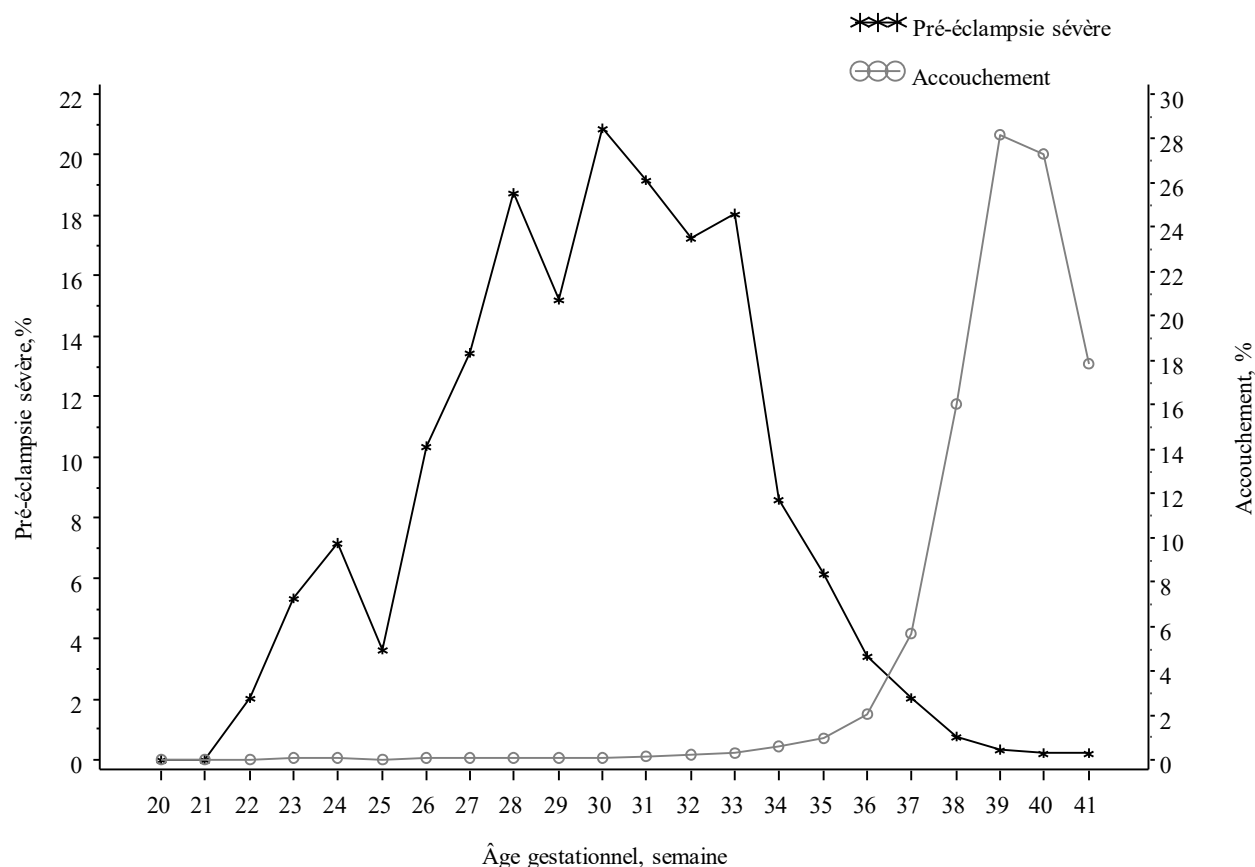


Figure 11. Pré-éclampsie sévère et accouchement selon l'âge gestationnel

La survenue d'une PE sévère était similaire (0,8 %) entre les femmes vivant dans les communes dont la proportion d'habitants ayant un lieu de travail à l'extérieur des Yvelines au-dessus et au-dessous de la médiane de celle du département. Cependant, ce taux était inférieur chez les femmes qui habitaient dans les communes dont la proportion d'habitants ayant un lieu de travail à l'extérieur des Yvelines était au-dessus du 3^{ème} quartile. (**Figure 12**)

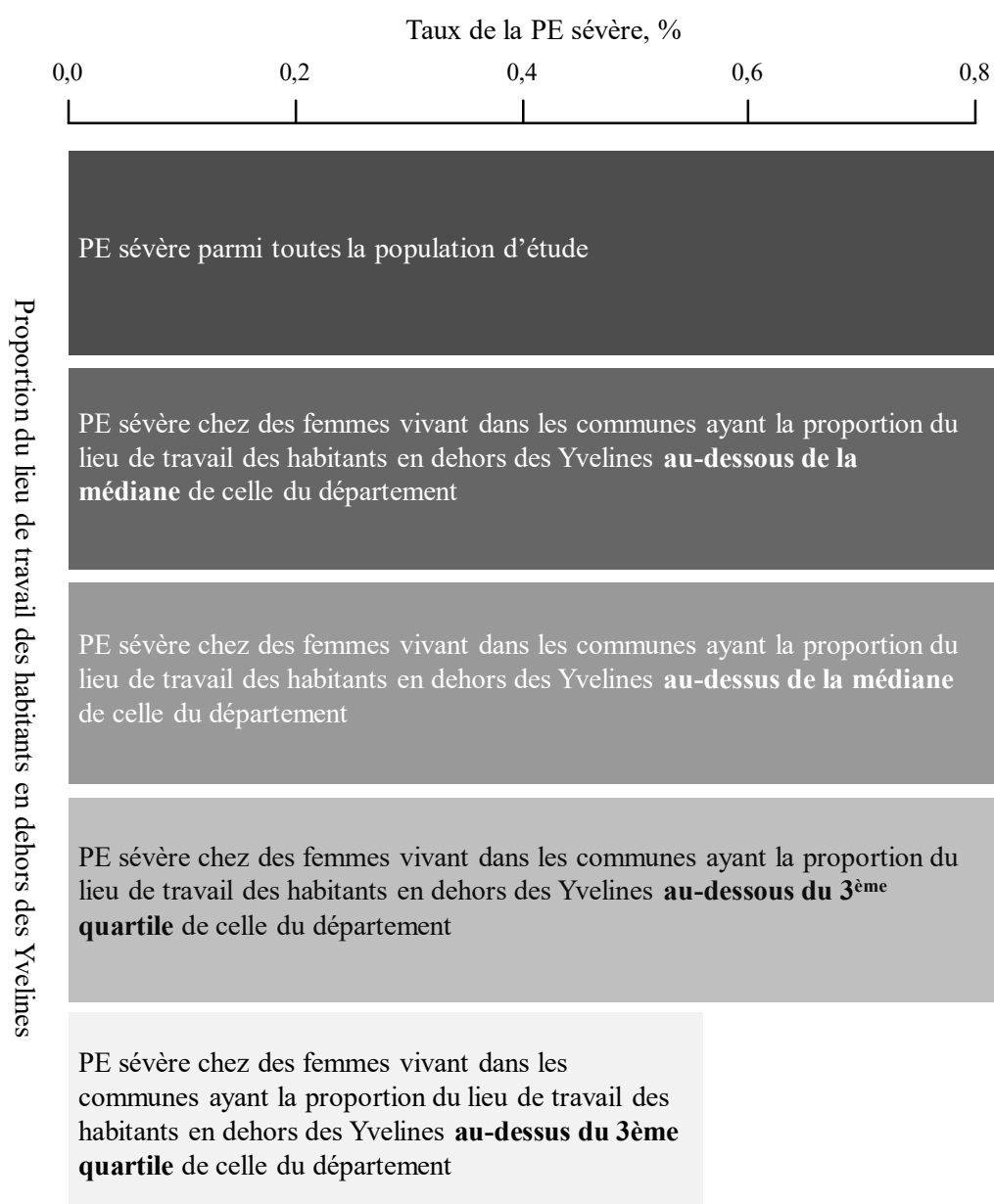


Figure 12. Taux de la PE sévère selon la proportion du lieu de travail des habitants dans les communes maternelles

Nous avons observé, comme prévu, le taux des complications périnatales très élevés chez les femmes atteintes de la PE sévère par rapport au groupe de référence, en particulier la prématurité (61,5 % versus 10,7 %), la très grande prématurité (25,1 % versus 1,1 %), le petit poids pour l'âge gestationnel (22,4 % vs 9,4 %) et le mort-né (15 % versus 0,4 %). Par rapport aux femmes qui n'ont pas développé une PE sévère, la plupart des femmes pré-éclampsiques sévères ont accouché par césarienne ou extraction instrumentale (70 % versus 33,9 %) dans des maternités publiques (84 % versus 67 %) et des maternités du niveau III (74 % versus 27 %). Parmi les femmes ayant une PE sévère et ayant accouché avant 34 SA, 93 % ont eu une césarienne ou une extraction instrumentalisée dont plus de 73 % césarienne urgente (**Table 41, Table 45** en **ANNEXE**)

III. Facteurs de confusion

Dans notre étude, le risque de la PE sévère était significativement lié à l'augmentation de l'âge de la mère à l'accouchement. Les mères ayant une PE sévère étaient plus âgées que celles du groupe de référence. Nous constatons que l'âge maternel semble avoir un effet linéaire malgré une réduction du risque autour de 30 ans (p -value : 0,08, **Figure 13 a**). En prenant les seules usuelles (moins de 20 pour les très jeunes mamans et plus de 34 ans pour l'âge maternel plus à risque), la **Figure 13 b** présente le taux de la PE sévère selon chaque tranche d'âge et montre qu'il est significativement plus élevé chez des femmes âgées de plus de 34 ans et plus basse chez les femmes âgées de 21 à 34 ans. **Table 18**

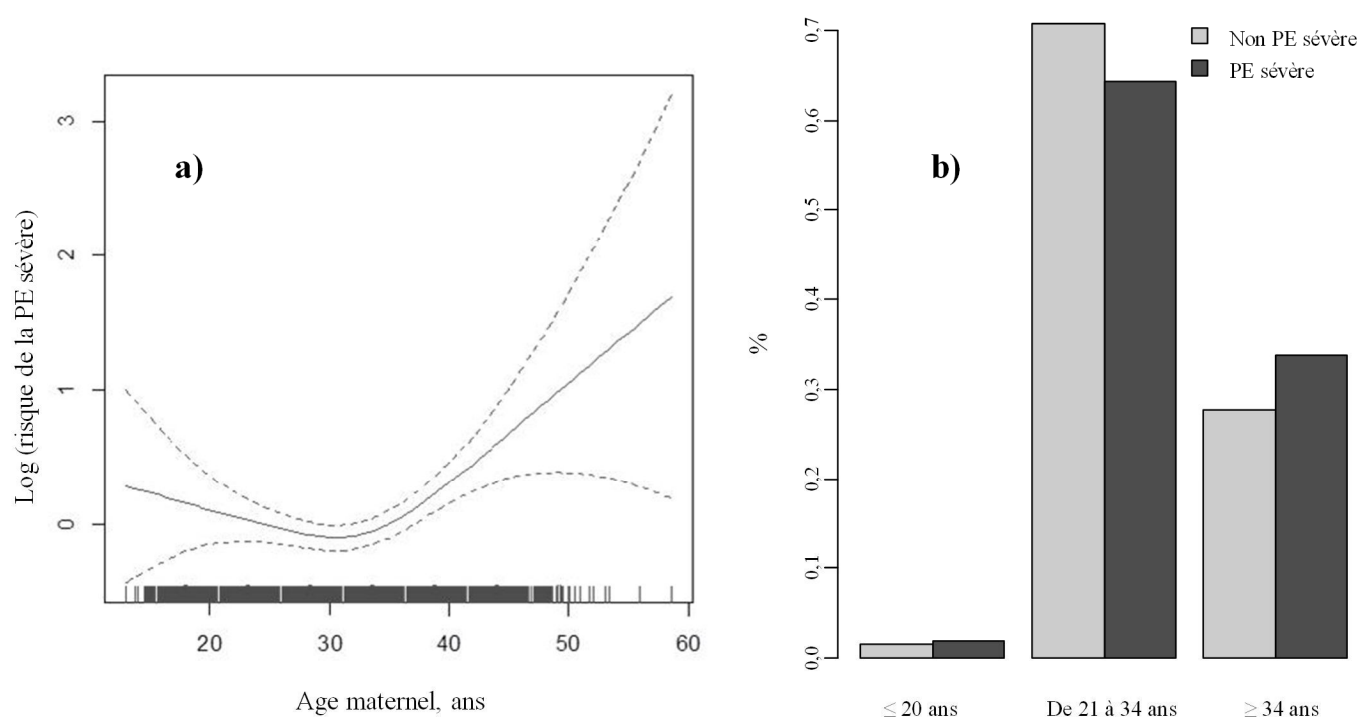


Figure 13. Pré-éclampsie sévère selon l'âge maternel

a) Relation entre l'âge et la survenue d'une PE sévère présentée par la fonction spline (trait continu) et 95% IC (en pointillé) estimées par le modèle GAM univarié ; b) Le taux de la PE selon les différentes tranches d'âge maternel

Le taux de la PE sévère était significativement plus élevé chez les femmes ayant un niveau d'éducation bas, un statut professionnel de type col-bleu, les antécédents obstétricaux, une primiparité et du diabète gestationnel. Cependant, dans notre étude, le risque n'était pas lié au statut du mariage, la consommation de tabac ou d'alcool de la mère durant sa grossesse et le sexe du fœtus. (**Table 18**)

Table 18. Caractéristiques de la grossesse selon le diagnostic de la pré-éclampsie sévère

Variable	Reference (n = 102064)	PE sévère (n = 845)	p-value
Âge maternel, ans	31,1 ± 5,1	31,6 ± 5,6	0,04
Âge maternel			0,0003
≤ 20 ans	1,596 (1,6)	16 (1,9)	
Entre 21 à 34 ans	75813 (74,3)	576 (68,2)	
≥ 34 ans	24655 (24,2)	253 (29,9)	
Niveau d'étude			0,01
Non ou primaire	2208 (2,8)	26 (4,0)	
Secondaire	11054 (13,8)	104 (15,9)	
Baccalauréat	16749 (20,9)	153 (23,4)	
Post baccalauréat	50063 (62,5)	370 (56,7)	
Données manquantes	2199	192	
Statut professionnel			<,0001
Col-blanc	32015 (44,8)	206 (34,9)	
Col-bleu	39434 (55,2)	385 (65,1)	
Données manquantes	30616	254	
Mère célibataire			0,09
Non	82197 (97,8)	653 (96,9)	
Oui	1807 (2,2)	21 (3,1)	
Données manquantes	18061	171	
Consommation d'alcool pendant la grossesse			0,70
Non	82352 (99,7)	715 (99,6)	
Oui	277 (0,3)	3 (0,4)	
Données manquantes	19436	127	
Consommation de tabac pendant la grossesse			0,28
Non	78079 (94,4)	670 (93,4)	
Oui	4657 (5,6)	47 (6,6)	
Données manquantes	19329	128	
Antécédents de prématurité			<,0001
Non	86742 (95,9)	699 (89,6)	
Oui	3734 (4,1)	81 (10,4)	
Données manquantes	11589	65	
Antécédents de césarienne			0,0001
Non	87293 (89,8)	696 (85,7)	
Oui	9924 (10,2)	116 (14,3)	
Données manquantes	4848	33	
Primarité			<,0001
Non	59692 (58,5)	351 (41,5)	
Oui	42373 (41,5)	494 (58,5)	
Diabète gestationnel			<,0001
Non	98003 (96,0)	713 (84,4)	
Oui	4062 (4,0)	132 (15,6)	
Sexe du fœtus			0,13
Mâle	52275 (51,4)	411 (48,8)	
Femelle	49426 (48,6)	431 (51,2)	
Données manquantes	364	3	

Données présentées par la moyenne ± écart-type ou n = Effectif et (pourcentage) selon chaque modalité indiquée ; PE : pré-éclampsie ; P-value obtenu à partir des tests Wilcoxon Mann-Whitney ou tests de McNemar

1. Covariables au niveau de la commune

Parmi les variables contextuelles, seule la densité de la commune de résidence de la mère présente un effet de seuil assez net autour de la valeur 1000 (p -value : 0,01, **Figure 14**). Nous avons découpé cette variable par ce seuil et l'avons transformé en variable « Niveau d'urbanisation » binaire (rural versus urbain ou suburbain).

Les résultats obtenus des modèles GAMs n'ont pas pu mettre en évidence les effets de seuils pour la proportion d'habitants ayant un niveau d'étude à post baccalauréat (p -value : 0,90), la proportion d'habitants ayant un travail du type col-bleu (p -value : 0,12), la proportion d'habitants travaillant en dehors des Yvelines (p -value : 0,09), et la Revenu médian des ménages de la commune (p -value : 0,45). Au total, nous pouvons garder la nature quantitative de ces variables dans nos analyses statistiques. (**Figure 14**).

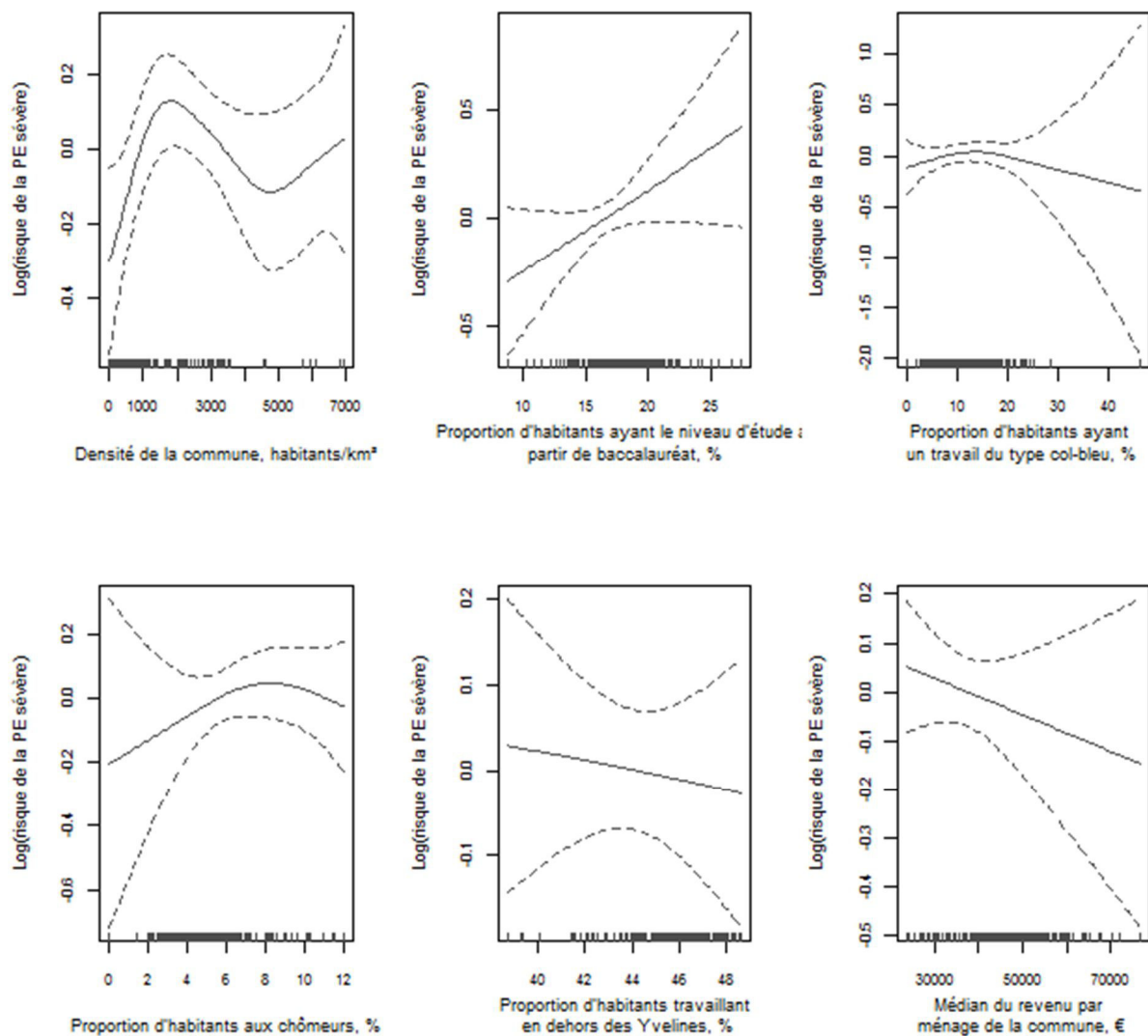


Figure 14. Relation entre la PE sévère et chaque variable au niveau de la commune maternelle présentée par la fonction *spline* (trait continu) et 95 % IC (en pointillé) estimée par les modèle GAM univarié

Le niveau d'urbanisation était le seul paramètre au niveau de la commune ayant un lien significatif avec le risque de la PE sévère après l'analyse bivariée. Le taux de la PE sévère était significativement plus élevé chez les femmes habitant dans des communes dont la densité est supérieure à 1000 habitants / km² par rapport à celles habitant dans des communes rurales. En somme, à la place de la variable « *Densité de la commune* », la variable « *Niveau d'urbanisation* » était utilisée dans les analyses multivariées.

Présentée comme un indicateur pouvant modifier les expositions aux facteurs environnementaux, la variable « *Proportion d'habitants travaillant en dehors des Yvelines* » était découpée, respectivement en médiane et en quartile. Nous n'avons pas observé de différences entre la valeur au-dessous et au-dessus de la médiane ni entre les quartiles à partir des résultats obtenus des analyses bivariées. (**Figure 14, Table 19**).

Table 19. Caractéristiques de la commune de résidence de la mère selon la pré-éclampsie sévère

Variable	Reference	PE sévère	P-value
	(n = 102064)	(n = 845)	
Densité de la commune, habitants / km ²	2658 ± 1758	2686 ± 1701	0,56
Niveau d'urbanisation			0,01
<i>Rural (≤ 1000 habitants/km²)</i>	22828 (22,4)	159 (18,8)	
<i>Urbain ou Suburbain (>1000 habitants/km²)</i>	79237 (77,6)	686 (81,2)	
Présence de grands espaces naturels			0,25
<i>Non</i>	28876 (28,3)	224 (26,5)	
<i>Oui</i>	73189 (71,7)	621 (73,5)	
Proportion d'habitants ayant un niveau d'étude post baccalauréat, %	16,6 ± 1,7	16,7 ± 1,8	0,19
Proportion d'habitants ayant un travail du type col-bleu, %	11,3 ± 5,6	11,3 ± 5,5	0,48
Proportion d'habitants chômeurs, %	6,7 ± 2,3	6,7 ± 2,3	0,40
Proportion d'habitants travaillant en dehors des Yvelines, %	44,1 ± 2,4	44,0 ± 2,4	0,67
Lieu de travail en dehors des Yvelines au-dessus de la médiane			0,87
<i>Non</i>	85252 (83,5)	704 (83,3)	
<i>Oui</i>	16813 (16,5)	141 (16,7)	
Lieu de travail en dehors des Yvelines au-dessus du 3 ^{ème} quartile			0,98
<i>Non</i>	97976 (96,0)	822 (97,3)	
<i>Oui</i>	4088 (4,0)	23 (2,7)	
Revenu médian par ménages de la commune, €/an	37589 ± 8407	37328 ± 8128	0,32

Données présentées par la moyenne ± écart-type ou n = Effectif et (pourcentage) selon chaque modalité indiquée ; PE : pré-éclampsie ; P-value obtenu à partir des tests Wilcoxon Mann-Whitney ou tests de McNemar

2. Facteurs de confusion

Au final, 8 variables dont 7 variables au niveau individuel ont été retenus et considérés comme les facteurs de confusion de la relation climat-PE sévère : âge maternel (ans), niveau d'étude (codé : non ou primaire, secondaire, baccalauréat, post baccalauréat), statut professionnel (col-bleu : oui/non), antécédents de prématurité (oui/non), antécédents de césarienne (oui/non), primarité (oui/non), diabète gestationnel (oui/non) et niveau d'urbanisation (≤ 1000 habitants/km² : rural ; > 1000 habitants/km² : urbain et suburbain).

L'association entre chaque facteur et la survenue d'une PE sévère est présentée dans la **Table 20** par l'HR et son 95 % IC.

Dans les analyses multivariées, l'âge maternel était utilisé comme une variable continue (modèle 1).

Table 20. Facteurs de confusion sélectionnés

Variable	Modèle 1		Modèle 2	
	HR [95 % IC] ^a	P-value	HR [95 % IC] ^a	P-value
Âge maternel, ans	1,05 [1,03 - 1,06]	<,0001		
Âge maternel				
≤ 20 ans			0,96 [0,58 - 1,59]	0,86
de 21 à 34 ans (référence)			1	
≥ 34 ans			1,66 [1,42 - 1,93]	<,0001
Niveau d'étude de la mère				
Non ou primaire (référence)	1		1	
Secondaire	0,80 [0,48 - 1,33]	0,40	0,79 [0,48 - 1,32]	0,38
Baccalauréat	0,73 [0,46 - 1,16]	0,19	0,74 [0,47 - 1,18]	0,22
Post baccalauréat	0,62 [0,41 - 0,95]	0,04	0,66 [0,43 - 1,01]	0,05
Mères avec un statut professionnel de col-bleu, Oui versus Non	1,35 [1,07 - 1,72]	0,03	1,34 [1,05 - 1,70]	0,04
Antécédents de prématurité, Oui versus Non	3,35 [2,61 - 4,29]	<,0001	3,36 [2,62 - 4,31]	<,0001
Antécédents de césarienne, Oui versus Non	1,97 [1,57 - 2,47]	<,0001	1,97 [1,58 - 2,47]	<,0001
Primarité, Oui versus Non	4,31 [3,56 - 5,22]	<,0001	4,41 [3,64 - 5,33]	<,0001
Diabète gestationnel, Oui versus Non	3,52 [2,95 - 4,20]	<,0001	3,40 [2,85 - 4,05]	<,0001
Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère, Urbain et Suburbain versus Rural	1,20 [1,01 - 1,43]	0,03	1,20 [1,01 - 1,43]	0,04

^a: HR = Hazard Ratio et 95 % IC = Intervalle de Confiance à 95 % obtenus des modèles de Cox réalisés dans les 5 jeux de données imputées, ajustés sur les facteurs de confusions indiqués dans le tableau et stratifiés sur la saison de conception

IV. Relation climat-PE sévère

1. Impacts des paramètres météorologiques au début de la grossesse

Les modèles additifs généralisés en utilisant comme variable explicative tour à tour chacun des paramètres météorologiques quantitatifs ont montré l'existence d'un effet linéaire de chaque paramètre sur le risque de survenue d'une PE sévère (p -value : 0,08 pour la durée d'ensoleillement sur 30 jour ; p -value : 0,12 pour la durée d'ensoleillement sur 90 jour ; p -value : 0,06 pour l'énergie solaire sur 30 jour ; p -value : 0,10 pour l'énergie solaire sur 90 jour ; p -value : 0,09 pour la température minimale sur 30 jour ; p -value : 0,11 pour la température minimale sur 90 jour ; p -value : 0,09 pour la température maximale sur 30 jour ; p -value : 0,12 pour la température maximale sur 90 jour. Au total, nous pouvons utiliser ces paramètres continus dans les analyses multivariées. (Figure 15)

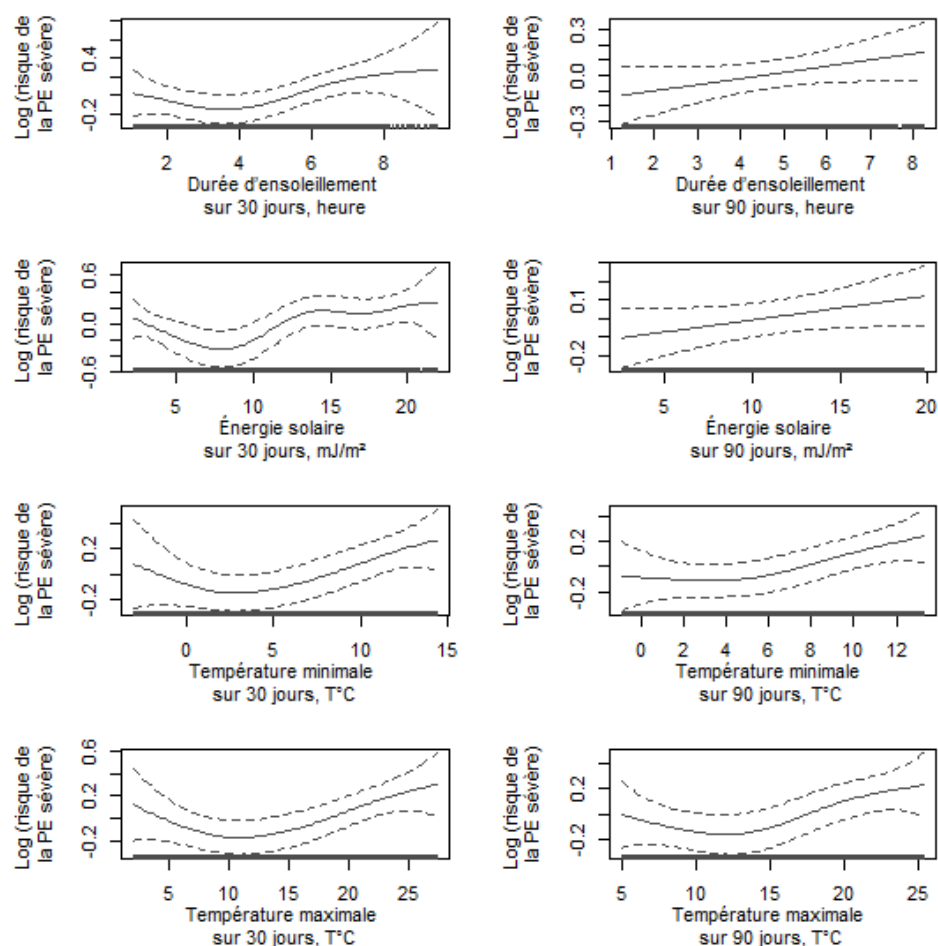


Figure 15. Relation entre la PE sévère et chaque paramètre météorologique pour deux fenêtres de 30 jours et de 90 jours après la date de conception présentée par la fonction *spline* (trait continu) et 95 % IC (en pointillé) estimée par les modèles GAM univarié

Les résultats obtenus à partir des tests bivariés ont montré les relations significatives entre la PE sévère et les températures minimales ou maximales pour une durée de 30 jours et de 90 jours mais uniquement pour paramètres solaires concernant la fenêtre de 30 jours à partir de la date de conception. (Table 21)

Table 21. Relation entre les 4 paramètres météorologiques au début de la grossesse selon la survenue d'une pré-éclampsie sévère

Paramètre météorologique moyenne \pm écart-type	Référence ^a (n = 63107)	PE sévère ^b (n = 526)	p-value ^c
<i>Durée d'ensoleillement, heure</i>			
F-30J ^d	4,5 \pm 2,1	4,7 \pm 2,2	0,05
F-90J ^e	4,5 \pm 1,9	4,7 \pm 1,9	0,11
<i>Énergie solaire, mJ/m²</i>			
F-30J ^d	10,5 \pm 6,2	11,2 \pm 6,4	0,01
F-90J ^e	10,6 \pm 5,7	11,0 \pm 5,7	0,10
<i>Température minimale, °C</i>			
F-30J ^d	6,2 \pm 4,8	6,8 \pm 5,0	0,006
F-90J ^e	6,2 \pm 4,2	6,7 \pm 4,3	0,006
<i>Température maximale, °C</i>			
F-30J ^d	15,0 \pm 7,0	15,7 \pm 7,3	0,01
F-90J ^e	15,0 \pm 6,3	15,6 \pm 6,4	0,02

^a : Groupe référence incluant des femmes qui n'ont pas eu de la PE sévère durant leur grossesse
^b : PE: Pré-éclampsie
^c : P-value obtenu à partir des tests Wilcoxon Mann-Whitney ou tests de McNemar
^d : F-30J : Fenêtre de 30 jours (données en moyenne pondérée journalière sur la fenêtre de 30 jours après la date de conception)
^e : F-90J : Fenêtre de 90 jours (données en moyenne pondérée journalière sur la fenêtre de 90 jours après la date de conception)

1.1. Paramètre météorologique le plus influent

Les valeurs AIC ont été obtenues à partir des modèles ajustés sur les mêmes facteurs de confusion des mêmes jeux des données. Les résultats ont montré que la valeur d'AIC était la plus faible pour le modèle ajusté sur la température minimale de la fenêtre de 30 jours qui était considérée comme le paramètre météorologique le plus influent parmi 4 paramètres moyennés sur chacune des 2 durées d'exposition. Indépendamment des facteurs de confusion, le risque de la PE sévère chez les femmes au cours d'une grossesse était multiplié par 1,027 chaque fois que la température minimale moyennée sur 30 jours après la date de conception augmentait un degré Celsius. (**Table 22**)

Table 22. Impacts des facteurs météorologiques au début de la grossesse sur la survenue d'une PE sévère

Paramètre météorologique	AIC ^a	HR 95% [IC] ^b
<i>Durée d'ensoleillement, heure</i>		
F-30J ^c	11123	1,046 [1,005 - 1,088]
F-90J ^d	11124	1,043 [0,997 - 1,092]
<i>Énergie solaire, mJ/m²</i>		
F-30J ^c	11120	1,019 [1,005 - 1,033]
F-90J ^d	11124	1,014 [0,999 - 1,029]
<i>Température minimale, °C</i>		
F-30J ^c	11119	1,027 [1,011 - 1,045]
F-90J ^d	11119	1,027 [1,008 - 1,052]
<i>Température maximale, °C</i>		
F-30J ^c	11120	1,017 [1,005 - 1,030]
F-90J ^d	11120	1,019 [1,005 - 1,033]

^a : AIC : Critères d'Information d'Akaike obtenus des modèles de Cox multivarié
^b : HR : Hazard Ratio et 95 % Intervalle de confiance obtenu de chaque modèle de Cox réalisé sur les mêmes jeux de données, ajusté sur chaque paramètre météorologique présenté dans le tableau et les mêmes facteurs de confusion (l'âge maternelle, niveau d'étude de la mère, Mère avec un statut professionnel de col-bleu, antécédents de prématurité, antécédents de césarienne, primarité, Diabète gestationnel et Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère)
^c : F-30J : Fenêtre de 30 jours (données en moyenne pondérée journalière sur la fenêtre de 30 jours après la date de conception)
^d : F-90J : Fenêtre de 90 J (données en moyenne pondérée journalière sur la fenêtre de 90 jours après la date de conception)

1.2. Impacts du paramètre le plus influent selon différents sous-groupes

Les analyses en sous-groupes ont confirmé la relation positive entre le risque de la PE sévère et la température minimale à F-30J. (**Table 23**)

L'augmentation significative du risque se retrouve chez les femmes ayant accouché avant et aussi après 34 SA.

Selon la saison de conception, les liens significatifs entre une augmentation du risque de la PE sévère et de la température ont été observés au printemps et en été.

Table 23. Analyse en sous-groupes selon la précocité de la PE et la saison de conception

Modèle	Grossesses uniques#	Pré-éclampsie sévère#	HR [95 % IC]
<i>Selon la précocité de la PE sévère</i>			
Accouchement avant 34 SA	1379	212 (15,4%)	1,020 [1,000 - 1,056]*
Accouchement à partir de 34 SA	101530	633 (0,6%)	1,026 [1,004 - 1,047]*
<i>Selon la saison de conception</i>			
Conception au printemps	24611	211 (0,9%)	1,050 [1,000 - 1,119]*
Conception en été	26185	237 (0,9%)	1,065 [1,000- 1,154]*
Conception en automne	26144	193 (0,7%)	1,000 [0,922 - 1,027]
Conception en hiver	25969	204 (0,8%)	1,020 [0,933 - 1,116]
HR : Hazard Ratio et 95 % Intervalle de confiance obtenu à partir de chaque modèle de Cox réalisé sur les mêmes jeux de données, ajusté sur la température minimale en moyenne pondérée journalière sur la fenêtre de 30 jours après la date de conception et les mêmes facteurs de confusion (l'âge de la mère, niveau d'étude de la mère, mères avec un statut professionnel de col-bleu, antécédents de prématurité, antécédents de césarienne, primarité, diabète gestationnel et niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère)			
* : p-value <0,05			

1.3. Impacts du paramètre le plus influent selon différentes conditions d'exposition

Nous avons évalué le risque de la PE sévère selon les différentes conditions d'exposition et avons toujours trouvé l'impact significatif de la température minimale à F-30J sur l'augmentation du risque de la PE sévère. (Table 24)

Table 24. Analyse de sensibilité selon les estimations de l'exposition au niveau individuel

Modèle	Grossesses uniques#	Pré-éclampsie sévère#	HR [95 % IC]
Exclusion des grossesses conçues en juillet et en août	85114	677 (0,8 %)	1,022 [1,000 - 1,045]
Exclusion des femmes ayant vécu dans les communes ayant une densité ≤ 1000 habitants/km ²	79922	686 (0,9 %)	1,027 [1,007 - 1,048]
Exclusion des femmes ayant vécu dans les communes qui n'ont pas de grands espaces naturels	73809	621 (0,8 %)	1,023 [1,002 - 1,045]
Exclusion des femmes ayant vécu dans des communes dont la proportion d'habitants ayant un lieu de travail en dehors des Yvelines se situe au-dessus du 3 ^{ème} quartile	98798	822 (0,8 %)	1,028 [1,007 - 1,049]
Exclusion des femmes ayant vécu dans les communes dont la proportion d'habitants ayant leur lieu de travail en dehors des Yvelines se situe au-dessus de la médiane	85955	704 (0,8 %)	1,027 [1,001 - 1,053]
Exclusion des femmes dont leur grossesse présentait une des graves complications périnatales (Poids de naissance inférieur à 1500 g, Petit poids pour l'âge gestationnel ou mort du fœtus à partir de 22 semaines d'aménorrhée)	102806	837 (0,8 %)	1,026 [1,008 - 1,045]
HR : Hazard Ratio et 95 % Intervalle de confiance obtenu à partir de chaque modèle de Cox réalisé sur les mêmes jeux de données, ajusté sur la température minimale en moyenne pondérée journalière sur la fenêtre de 30 jours après la date de conception et les mêmes facteurs de confusion (l'âge maternelle, niveau d'étude de la mère, mère avec un statut professionnel de col-bleu, antécédents de prématurité, antécédents de césarienne, primarité, Diabète gestationnel et Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère)			

1.4. Effet linéaire du paramètre le plus influent

La **Table 25** montre que le risque de la PE sévère augmentait régulièrement avec les quartiles de la température minimale à F-30J.

Comparés aux femmes ayant été exposées à la température minimale à F-30J se situant dans le premier quartile, celles dont l'exposition à ce paramètre était dans les troisième ou quatrième quartiles avaient un risque de la PE sévère significativement augmenté respectivement de 1,02 et 1,04 fois.

Table 25. Le risque de la PE sévère en fonction des quartiles de température minimale sur 30 jours après la date de conception

Modèle	Grossesses uniques#	Pré-éclampsie sévère#	HR [95% IC]
Température minimale en moyenne pondérée journalière sur la fenêtre de 30 jours après la date de conception divisée en quartile (F-30J T_{min})			
<i>Premier quartile, F-30J $T_{min} \leq 2,3$ °C</i>	25724	195	[Reference]
<i>Deuxième quartile, F-30J T_{min} entre 2,3 et 5,8 °C</i>	25716	202	1,00 [1,00 - 1,03]
<i>Troisième quartile, F-30J T_{min} entre 5,8 et 9,7 °C</i>	25766	208	1,02 [1,00 - 1,03]*
<i>Quatrième quartile, F-30J $T_{min} \geq 9,7$ °C</i>	25704	240	1,04 [1,02 - 1,07]*
F-30J T_{min} : La température minimale en moyenne pondérée journalière sur la fenêtre de 30 jours après la date de conception divisée en quartile			
HR : Hazard Ratio et 95 % Intervalle de confiance obtenu de chaque modèle de Cox réalisé sur les mêmes jeux de données, ajusté sur F-30J T_{min} divisée en quartile et les facteurs de confusion (l'âge de la mère, niveau d'étude de la mère, mères avec un statut professionnel de col-bleu, antécédents de prématurité, antécédents de césarienne, primarité, diabète gestationnel et niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère)			
* : p-value < 0,05			

2. Impacts des conditions météorologiques selon la semaine de conception

2.1. Conditions météorologiques

En étudiant simultanément l'ensemble des paramètres météorologiques moyennés sur une durée de 2 semaines, les résultats obtenus des modèles de Cox stratifiés selon la saison de conception mais sans être ajustés sur les facteurs de confusion ont montré que le risque de la PE sévère diminuait chez les femmes ayant été exposées à un temps venteux durant les semaines 6-7 ou à un temps humide durant les semaines 9-10 après la date de conception. (**Figure 16**)

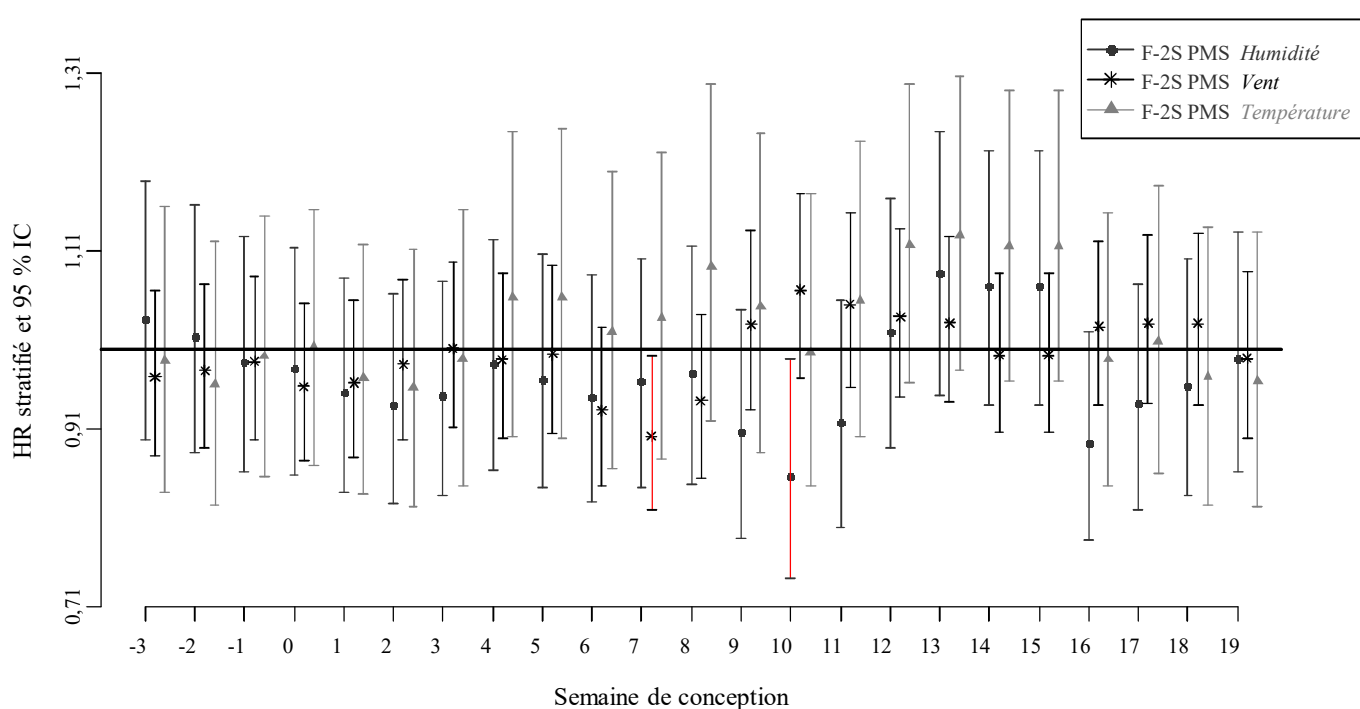


Figure 16. Relation entre la pré-éclampsie sévère et les paramètres météorologiques synthétiques sur une fenêtre de 2 semaines (F-2S PMS) selon la semaine de conception sans avoir pris en compte les facteurs de confusion

Les conditions météorologiques sur une durée de 4 semaines n'ont pas d'impact significatif sur le risque de la PE sévère. (**Figure 17**)

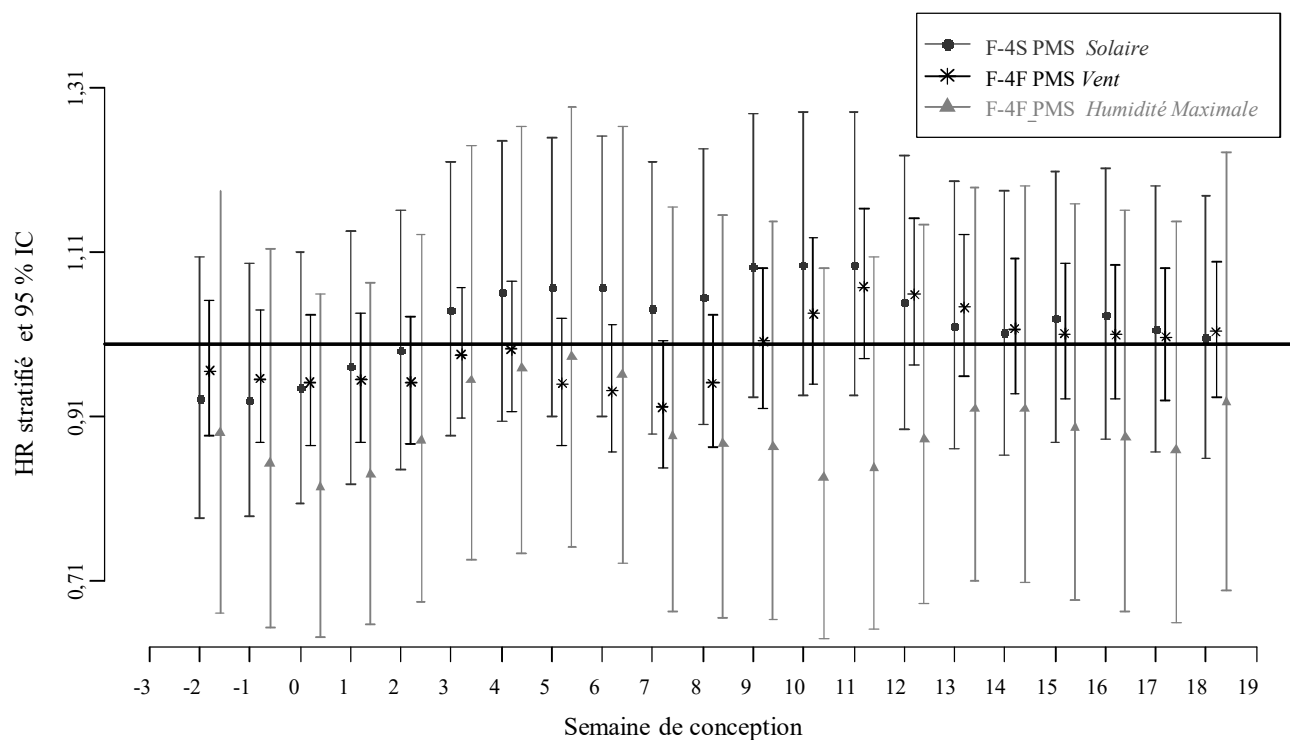


Figure 17. Relation entre la pré-éclampsie sévère et les paramètres météorologiques synthétiques sur une fenêtre de 4 semaines (F-4S PMS) selon la semaine de conception sans avoir pris en compte les facteurs de confusion

2.2. Fenêtre la plus influente

Durant notre étude, 3 conditions météorologiques dans le département des Yvelines ont été identifiées par la méthode de classification: i) la condition dominée par une augmentation de l'humidité correspondant au cluster 1 qui regroupe 4 paramètres d'humidité, la durée de précipitation, la durée d'ensoleillement et l'énergie solaire ; ii) la condition dominée par une force du vent correspondant au cluster 2 qui regroupe 2 paramètres du vent, la pression atmosphérique et la pluie ; et iii) la condition dominée par une température élevée correspondant au cluster 3 qui regroupe uniquement 3 paramètres de température.

Parmi les fenêtres d'expositions (23 fenêtres de 2 semaines puis 21 fenêtres de 4 semaines) comprises dans la période entre 4 semaines avant et 20 semaines après la date de conception, les analyses multivariées (les facteurs de confusion présentés dans la [Table 20](#)) et stratifiées sur la saison de conception ont montré que le ratio d'évidence était la plus élevée (74,9 %) pour le modèle ajusté sur les PMSs durant les semaines 6-7 après la date de conception. Cela signifie que la probabilité à *posteriori* de ce modèle était la plus grande. La période des semaines 6-7 était donc la fenêtre la plus influente de la liste considérée des fenêtres testées. ([Figure 18](#) et [Figure 38](#) en [Annexe](#))

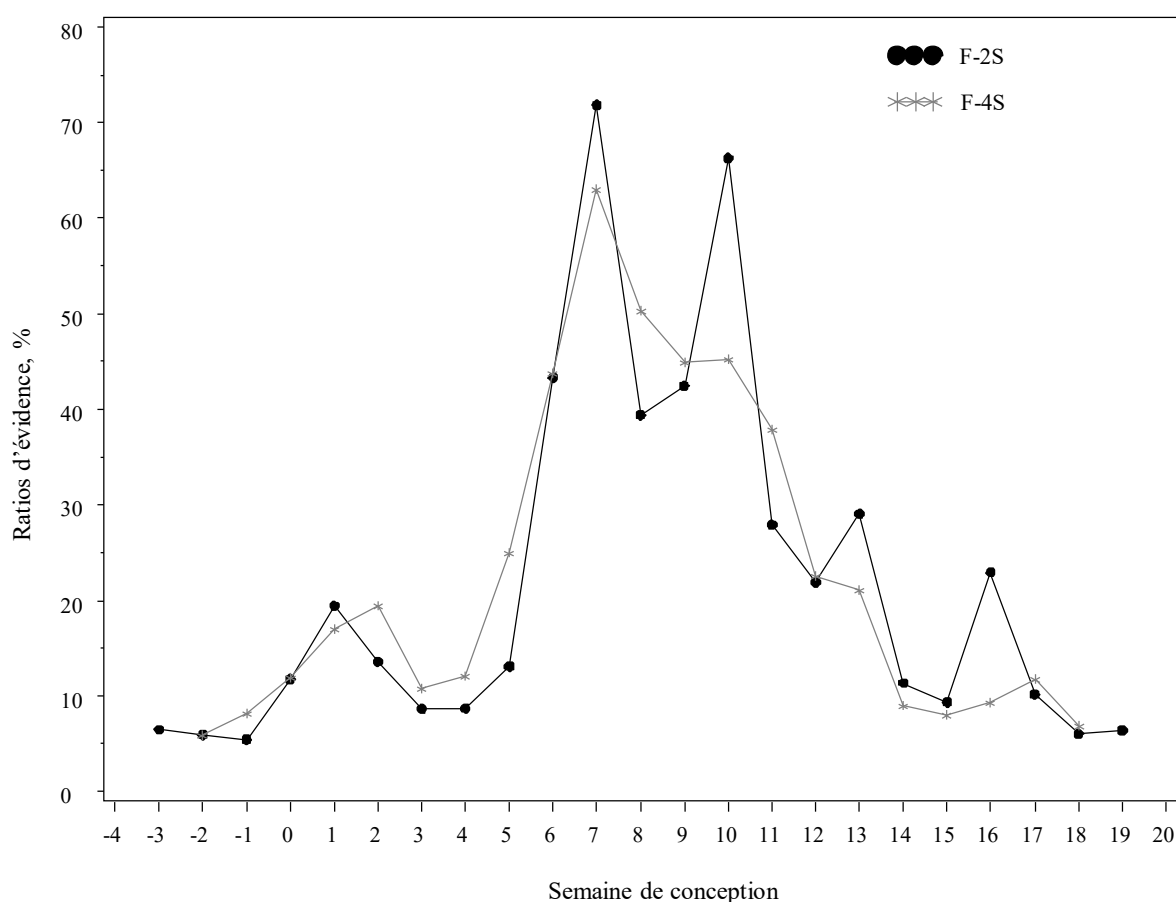


Figure 18. Ratios d'évidence aux fenêtres de 2 semaines (F-2S) et de 4 semaines (F-4S) selon la semaine de conception

La **Table 26** et **Figure 38** (en **Annexe**) montrent les impacts de trois conditions météorologiques de la fenêtre la plus influente sur le risque de développer une PE sévère en prenant en compte les facteurs de confusion. Parmi elles, l'exposition de la mère à la condition météorologique dominée par une force du vent a réduit significativement le risque de la PE sévère.

Table 26. Influence des paramètres météorologiques synthétiques durant les semaines 6-7 sur le risqué de la pré-éclampsie sévère

Variable d'ajustement	HR [95 % IC] ^b	P-value
Facteurs de confusions		
Âge maternel, ans	1,045 [1,031 - 1,060]	<,0001
Niveau d'étude de la mère		
<i>Non ou primaire</i> (référence)	1	
<i>Secondaire</i>	0,799 [0,479 - 1,333]	0,40
<i>Baccalauréat</i>	0,731 [0,460 - 1,161]	0,19
<i>Post baccalauréat</i>	0,625 [0,409 - 0,955]	0,03
Mère avec un statut professionnel de col-bleu, <i>Oui versus Non</i>	1,354 [1,065 - 1,722]	0,03
Antécédents de prématurité, <i>Oui versus Non</i>	3,345 [2,607 - 4,291]	<,0001
Antécédents de césarienne, <i>Oui versus Non</i>	1,974 [1,577 - 2,471]	<,0001
Primarité, <i>Oui versus Non</i>	3,526 [2,956 - 4,206]	<,0001
Diabète gestationnel, <i>Oui versus Non</i>	4,313 [3,565 - 5,219]	<,0001
Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère, <i>Urbain or Suburbain versus Rural</i>	1,205 [1,013 - 1,432]	0,03
Conditions météorologiques durant les semaines 6-7 après la date de conception		
^a PMS <i>Humidité</i>	0,965 [0,845 - 1,102]	0,60
^a PMS <i>Vent</i>	0,901 [0,818 - 0,992]	0,03
^a PMS <i>Température</i>	1,038 [0,880 - 1,225]	0,66

^a: Paramètre météorologique synthétique = PMS (PMS *Humidité* de Classe 1 ayant regroupé 4 paramètres de l'humidités, durée d'insolation, énergie solaire et durée des précipitations; PMS *Vent* de Classe 2 ayant regroupé 3 paramètres du vent, hauteur de précipitation et pression atmosphérique; PMS *Température* de Classe 3 ayant regroupé 3 paramètres de température)

^b: HR = Hazard Ratio et 95 % IC = Intervalle de Confiance à 95 % obtenus à partir du modèle de Cox stratifiés sur la saison de conception et ajusté sur les facteurs de confusions (l'âge maternelle, niveau d'étude de la mère, mère avec un statut professionnel de col-bleu, antécédents de prématurité, antécédents de césarienne, primarité, Diabète gestationnel et Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère)

2.3. Ratios d'évidences et d'autres impacts importants

Par ailleurs, parmi les fenêtres de 4 semaines, le ratio d'évidence était aussi le plus élevé durant la fenêtre autour de la 7ième semaine après la date de conception (semaines 5-8). Les distributions des ERs des fenêtres de 2 et de 4 semaines sont quasiment identiques. (**Figure 18**)

Aussi, la **Figure 18** montre une distribution binomiale des ratios d'évidence des fenêtres de 2 semaines où le deuxième pic important a été observé à la fenêtre entre les semaines 9 et 10 où une réduction du risque a été également observée chez les femmes ayant été exposées à un temps humide (**Table 27**, et **Figure 38** en **Annexe**).

Table 27. Influence des paramètres météorologiques synthétiques durant les semaines 9-10 sur le risqué de la pré-éclampsie sévère

Variable d'ajustement	HR [95 % IC] ^b	P-value
Facteurs de confusions		
Âge maternel, ans	1,045 [1,030 - 1,060]	<,0001
Niveau d'étude de la mère		
<i>Non ou primaire</i> (référence)	1	
<i>Secondaire</i>	0,780 [0,479 - 1,334]	0,40
<i>Baccalauréat</i>	0,730 [0,460 - 1,160]	0,19
<i>Post baccalauréat</i>	0,625 [0,410 - 0,955]	0,03
Mère avec un statut professionnel de col-bleu, <i>Oui versus Non</i>	1,353 [1,064 - 1,722]	0,03
Antécédents de prématurité, <i>Oui versus Non</i>	3,345 [2,607 - 4,290]	<,0001
Antécédents de césarienne, <i>Oui versus Non</i>	1,975 [1,577 - 2,472]	<,0001
Primarité, <i>Oui versus Non</i>	3,526 [2,956 - 4,206]	<,0001
Diabète gestationnel, <i>Oui versus Non</i>	4,313 [3,565 - 5,220]	<,0001
Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère, <i>Urbain or Suburbain versus Rural</i>	1,205 [1,013 - 1,433]	0,03
Conditions météorologiques durant les semaines 9-10 après la date de conception		
^aPMS Humidité	0,857 [0,743 - 0,987]	0,03
^a PMS Vent	1,069 [0,972 - 1,177]	0,17
^a PMS Température	0,999 [0,849 - 1,175]	0,99

^a: Paramètre météorologique synthétique = PMS (PMS *Humidité* de Classe 1 ayant regroupé 4 paramètres de l'humidités, durée d'insolation, énergie solaire et durée des précipitations; PMS *Vent* de Classe 2 ayant regroupé 3 paramètres du vent, hauteur de précipitation et pression atmosphérique; PMS *Température* de Classe 3 ayant regroupé 3 paramètres de température)

^b: HR = Hazard Ratio et 95 % IC = Intervalle de Confiance à 95 % obtenus à partir du modèle de Cox stratifié sur la saison de conception et ajusté sur les facteurs de confusions (l'âge maternelle, niveau d'étude de la mère, mère avec un statut professionnel de col-bleu, antécédents de prématurité, antécédents de césarienne, primarité, Diabète gestationnel et Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère)

2.4. Fenêtre la plus influente selon la précocité de la PE sévère

Les analyses en sous-groupes ont montré que la fenêtre la plus influente se trouvait toujours entre les semaines 6-7 après la conception chez les femmes ayant accouché après 34 SA, mais entre les semaines 2-3 après la conception chez les femmes ayant accouché avant cette date. (Figure 19)

Les impacts simultanés des ensembles météorologiques mais aussi les influences des facteurs cliniques et du niveau d'urbanisation de la commune maternelle étaient différents selon la précocité de la PE sévère. (Table 28)

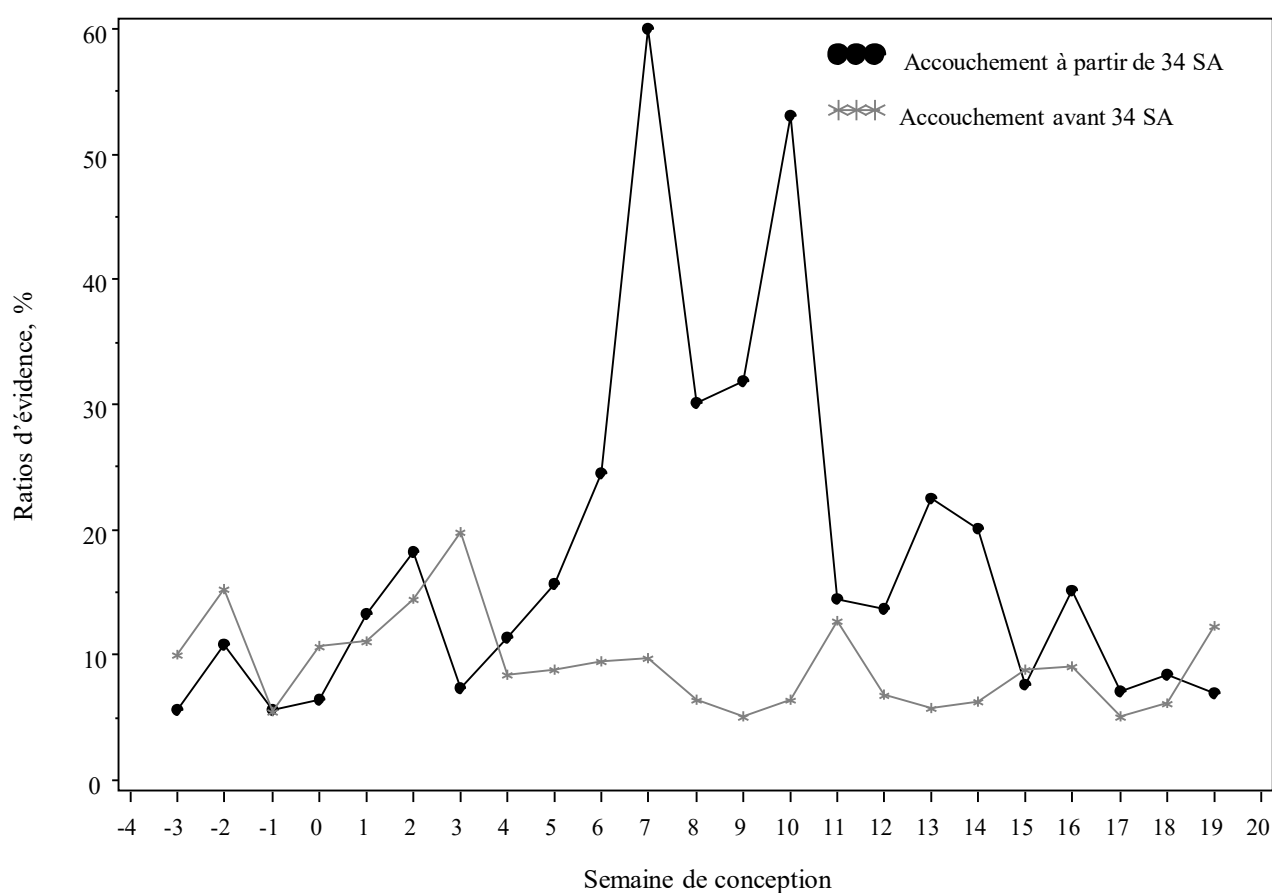


Figure 19. Ratios d'évidence à chaque fenêtre de 2 semaines obtenus à partir des analyses en sous-groupes en fonction de précocité de la PE sévère

Table 28. Impacts des paramètres météorologiques synthétiques sur 2 semaines durant la fenêtre la plus influente selon la précocité de la pré-éclampsie sévère

Variable d'ajustement	Accouchement avant 34 SA	Accouchement après 34 SA
	HR [95 % IC] ^b	HR [95 % IC] ^b
Facteurs de confusion		
Âge maternel, ans	1,030 [1,004 - 1,057]	1,040 [1,023 - 1,057]
Niveau d'étude de la mère		
<i>Non ou primaire (référence)</i>	1	1
<i>Secondaire</i>	0,771 [0,328 - 1,815]	0,822 [0,461 - 1,464]
<i>Baccalauréat</i>	0,743 [0,353 - 1,562]	0,791 [0,473 - 1,325]
<i>Post baccalauréat</i>	0,618 [0,296 - 1,288]	0,786 [0,484 - 1,279]
Mère avec un statut professionnel de col-bleu, <i>Oui versus Non</i>	1,042 [0,721 - 1,506]	1,439 [1,125 - 1,842]
Antécédents de prématurité, <i>Oui versus Non</i>	0,973 [0,607 - 1,559]	2,961 [2,168 - 4,044]
Antécédents de césarienne, <i>Oui versus Non</i>	1,109 [0,690 - 1,781]	2,170 [1,660 - 2,835]
Primarité, <i>Oui versus Non</i>	1,432 [1,021 - 2,007]	3,624 [2,956 - 4,442]
Diabète gestationnel, <i>Oui versus Non</i>	1,577 [0,902 - 2,757]	5,735 [4,670 - 7,044]
Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère, <i>Urbain or Suburbain versus Rural</i>	0,852 [0,606 - 1,197]	1,265 [1,033 - 1,549]
Conditions météorologiques durant les semaines 2-3 après la conception		
^a F-2S PMS <i>Humidité</i>	1,190 [0,914 - 1,550]	
^a F-2S PMS <i>Vent</i>	0,845 [0,703 - 1,015]	
^a F-2S PMS <i>Température</i>	1,169 [0,839 - 1,629]	
Conditions météorologiques durant les semaines 6-7 après la conception		
^a F-2S PMS <i>Humidité</i>		0,989 [0,847 - 1,153]
^a F-2S PMS <i>Vent</i>		0,901 [0,806 - 0,996]
^a F-2S PMS <i>Température</i>		1,097 [0,905 - 1,329]
PE : pré-éclampsie ; F-2S : Fenêtre de 2 semaines		
^a : Paramètre météorologique synthétique = PMS (PMS <i>Humidité</i> de Classe 1 ayant regroupé les 4 paramètres de l'humidités, durée d'insolation, énergie solaire et la durée des précipitations; PMS <i>Vent</i> de Classe 2 ayant regroupé 3 paramètres du vent, hauteur de précipitation et pression atmosphérique; PMS <i>Température</i> de Classe 3 ayant regroupé 3 paramètres de température)		
^b : HR = Hazard Ratio et 95 % IC = Intervalle de Confiance à 95 % obtenus de la modèle de Cox stratifié sur la saison de conception et ajusté sur les facteurs de confusions (l'âge maternelle, niveau d'étude de la mère, mère avec un statut professionnel de col-bleu, antécédents de prématurité, antécédents de césarienne, primarité, Diabète gestationnel et Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère)		

2.5. Fenêtre la plus influente selon les différents choix du nombre des clusters

Les résultats obtenus à partir des procédures de classification ont montré que le nombre des classes à choisir ne devait pas être supérieur à 3.

En prenant 2 classes à chaque procédure de classification, la répartition des paramètres météorologiques de F-2S et de F-4S était identique. Parmi deux conditions météorologiques identifiées, l'une

était dominée par l'énergie solaire (PMS *Solaire*) et l'autre par le vent (PMS *Vent*). (Table 13, Table 14 ci-dessus et Table 40 en ANNEXE).

La probabilité d'influence de ces deux PMSs a été mesurée à chaque fenêtre d'exposition en prenant en compte des facteurs de confusion. La Figure 20 montre que la fenêtre la plus influente se trouvait toujours entre les semaines 6-7 après la date de conception où le risque de la PE sévère était réduite significativement chez des mères ayant été exposées au temps venteux (HR ajusté = 0,90 ; 95 % IC : [0,83 – 0,99]). Par ailleurs, une augmentation du risque était observée chez des femmes ayant été exposées à la condition météorologique dominée par l'énergie solaire durant les semaines 8-9 et 9-10 après la conception (HR ajusté = 1,15 ; 95 % IC [1,02 - 1,30] ; HR ajusté = 1,17 ; 95 % IC : [1,04 - 1,33], respectivement, Figure 21).

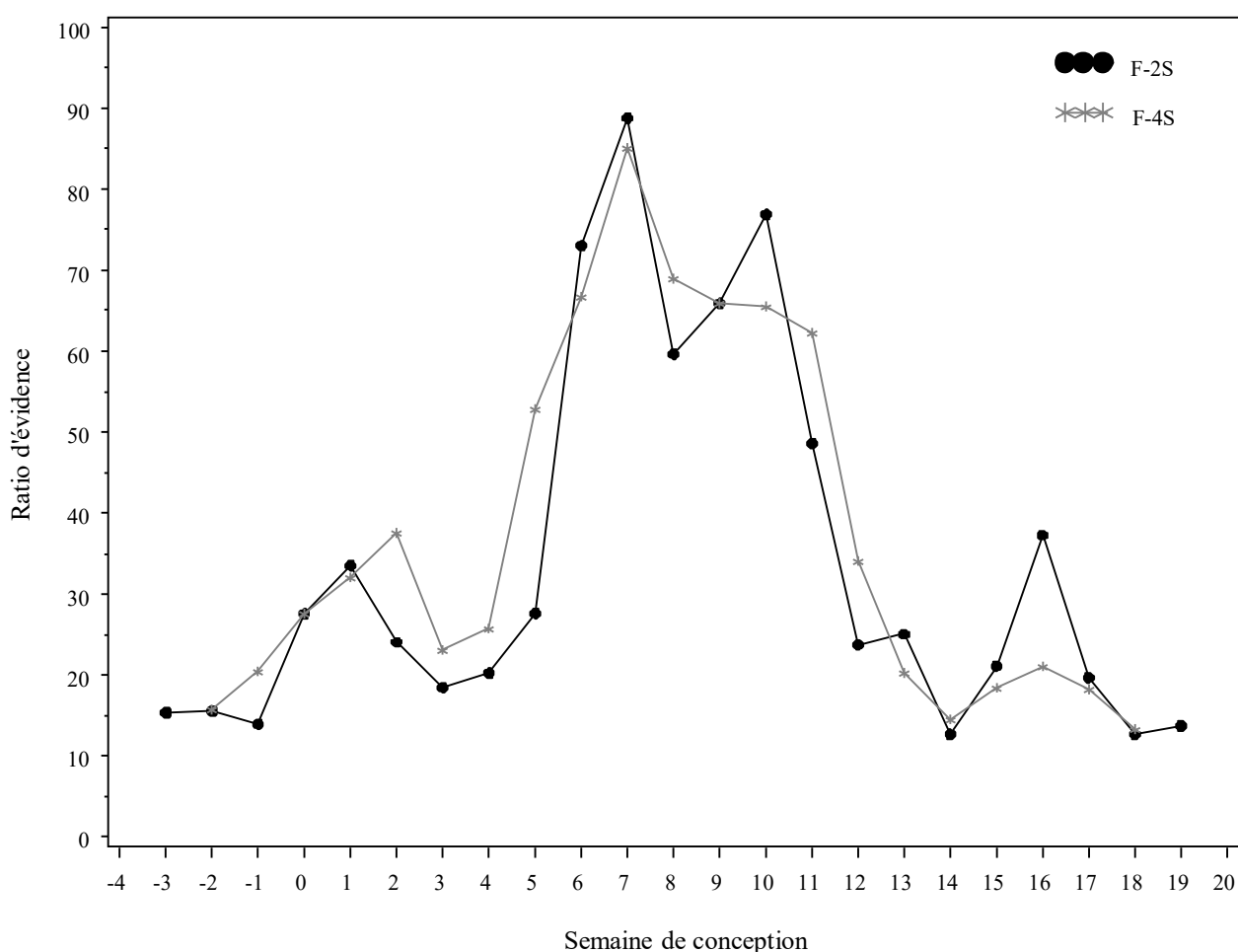


Figure 20. Ratio d'évidence de 2 semaines (F-2S) et de 4 semaines (F-4S) obtenus à l'aide du choix de 2 clusters selon la semaine de conception

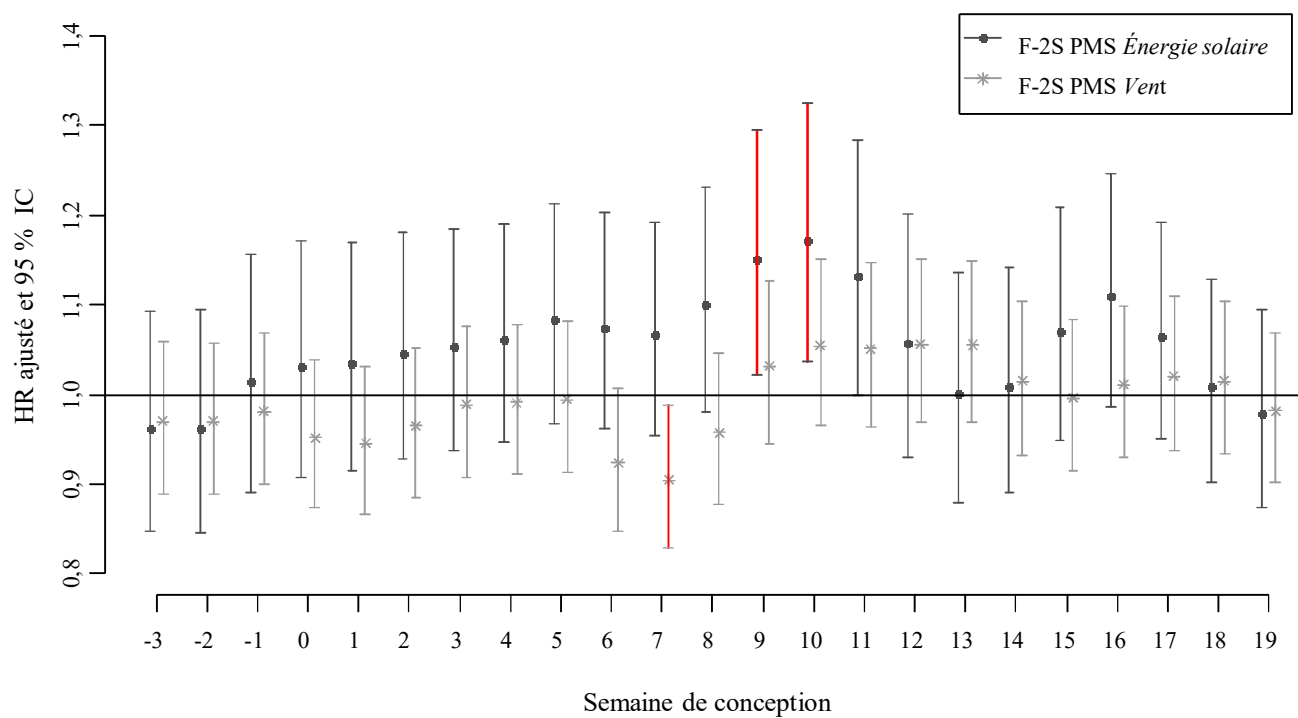


Figure 21. Influences de deux conditions météorologiques identifiant à l'aide du choix de 2 clusters de la procédure de classification des paramètres météorologiques des fenêtres de 2 semaines selon la semaine de conception

2.6. Fenêtre la plus influente selon différentes méthodes de calcul de ratio d'évidence

À chaque fenêtre, l'ER obtenu à partir de la méthode de calcul de l'AIC maximal et de l'AIC médian était quasiment identique. La fenêtre la plus influente était aussi trouvée entre les semaines 6-7 après la conception. (Figure 22)

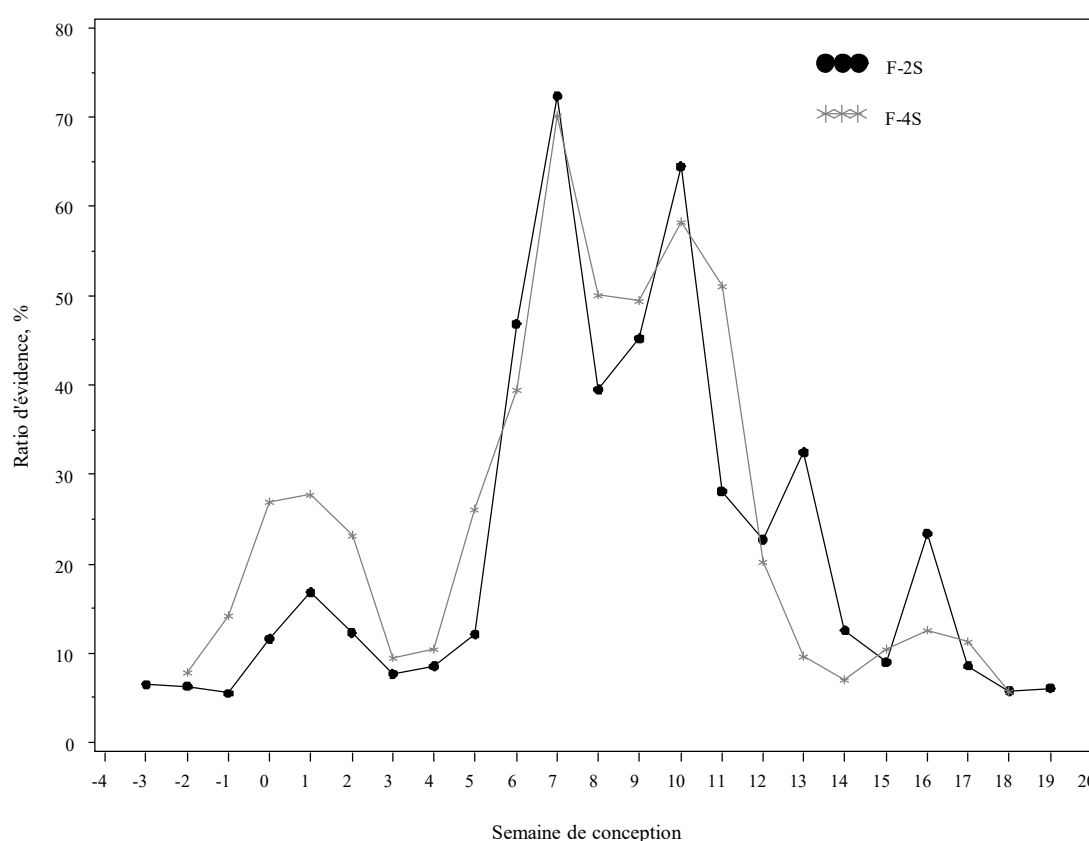


Figure 22. Ratios d'évidence calculés à partir de la valeur maximale des 5 AICs sur les fenêtres de 2 semaines (F-2S) et de 4 semaines (F-4S) selon la semaine de conception

2.7. Analyse des cas-complet

Les résultats Les résultats obtenus des analyses des cas-complets sont identiques à ceux des analyses réalisées sur les données imputées. Bien que les valeurs de l'ER de chaque fenêtre fussent plus basses de celles obtenues des analyses sur les données imputées, la fenêtre la plus influente se trouvait toujours entre les semaines 6-7 après la date de conception dans l'analyse des cas-complet (Figure 23). Aussi, la relation entre la PE sévère et les PMSs, et les facteurs de confusions sont inchangés (Table 29).

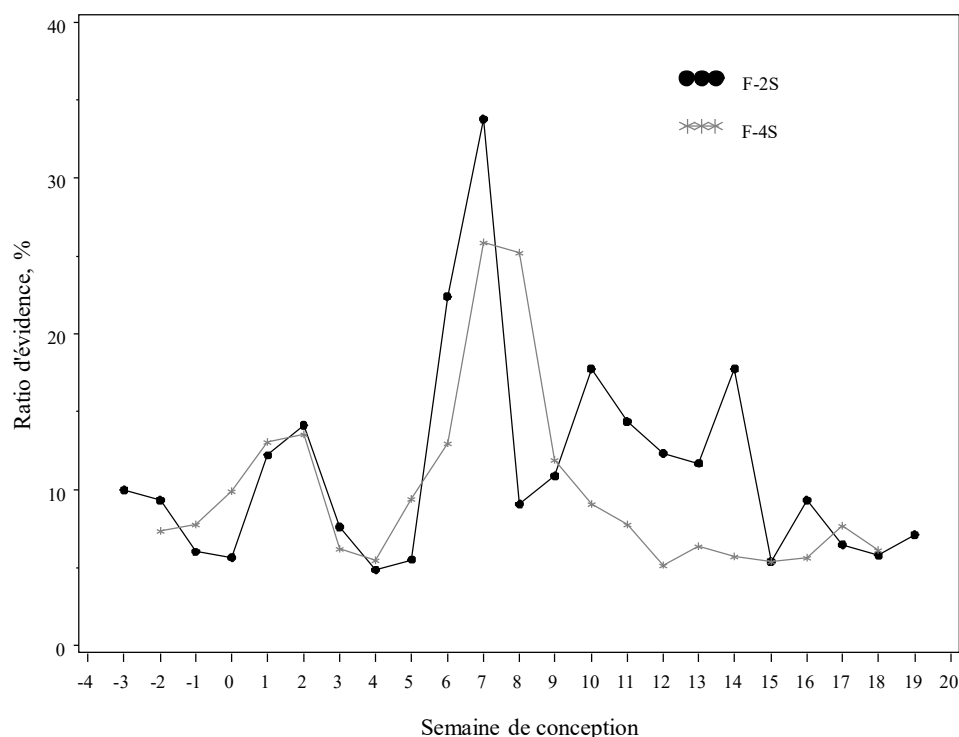


Figure 23. Ratios d'évidence des fenêtres de 2 semaines (F-2S) et de 4 semaines (F-4S) selon la semaine de conception obtenus des analyses des cas-complet

Table 29. Influences des paramètres météorologiques synthétiques durant les semaines 6-7 sur le risqué de la pré-éclampsie sévère dans l'analyse des cas-complet

Variable d'ajustement	HR [95 % IC] ^b
Facteurs de confusion	
Âge maternel, ans	1,05 [1,03 - 1,07]
Niveau d'étude de la mère	
<i>Non ou primaire (référence)</i>	1
<i>Secondaire</i>	1,00 [0,46 - 2,22]
<i>Baccalauréat</i>	0,99 [0,46 - 2,13]
<i>Post baccalauréat</i>	0,78 [0,37 - 1,67]
Mère avec un statut professionnel de col-bleu, <i>Oui versus Non</i>	1,51 [1,23 - 1,85]
Antécédents de prématurité, <i>Oui versus Non</i>	4,13 [2,95 - 5,78]
Antécédents de césarienne, <i>Oui versus Non</i>	1,97 [1,44 - 2,69]
Primarité, <i>Oui versus Non</i>	3,11 [2,48 - 3,90]
Diabète gestationnel, <i>Oui versus Non</i>	4,16 [3,23 - 5,36]
Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère, <i>Urbain or Suburbain versus Rural</i>	1,16 [1,00 - 1,43]
Conditions météorologiques durant les semaines 6-7 après la conception	
PMS <i>Humidité</i>	0,98 [0,83 - 1,16]
PMS <i>Vent</i>	0,89 [0,78 - 1,00]
PMS <i>Température</i>	1,01 [0,82 - 1,24]

^a: Paramètre météorologique synthétique = PMS (PMS *Humidité* de Classe 1 ayant regroupé 4 paramètres de l'humidités, durée d'insolation, énergie solaire et durée des précipitations; PMS *Vent* de Classe 2 ayant regroupé 3 paramètres du vent, hauteur de précipitation et pression atmosphérique; PMS *Température* de Classe 3 ayant regroupé 3 paramètres de température)

^b: HR = Hazard Ratio et 95 % IC = Intervalle de Confiance à 95 % obtenus à partir du modèle de Cox stratifié sur la saison de conception et ajusté sur les facteurs de confusions (l'âge maternelle, niveau d'étude de la mère, mère avec un statut professionnel de col-bleu, antécédents de prématurité, antécédents de césarienne, primarité, Diabète gestationnel et Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère)

2.8. Impacts des paramètres météorologiques dans la fenêtre la plus influente

Parmi les 14 paramètres météorologiques étudiés, l'impact de chacun durant la fenêtre la plus influente a été évalué (Table 30 ci-dessous et Figure 32, Figure 33, Figure 34, Figure 35 en ANNEXE).

Nous avons réalisé les modèles de Cox stratifiés et ajustés sur les mêmes facteurs de confusion et tour à tour chacun des paramètres météorologiques mesurés durant la fenêtre la plus influente. Le ratio d'évidence était la plus élevée pour le modèle ajusté sur le paramètre « *vitesse maximale du vent instantané* » durant les semaines 6-7 après la date de conception (Figure 24). Aussi, l'exposition à ce paramètre réduisait significativement le risque (Table 30)

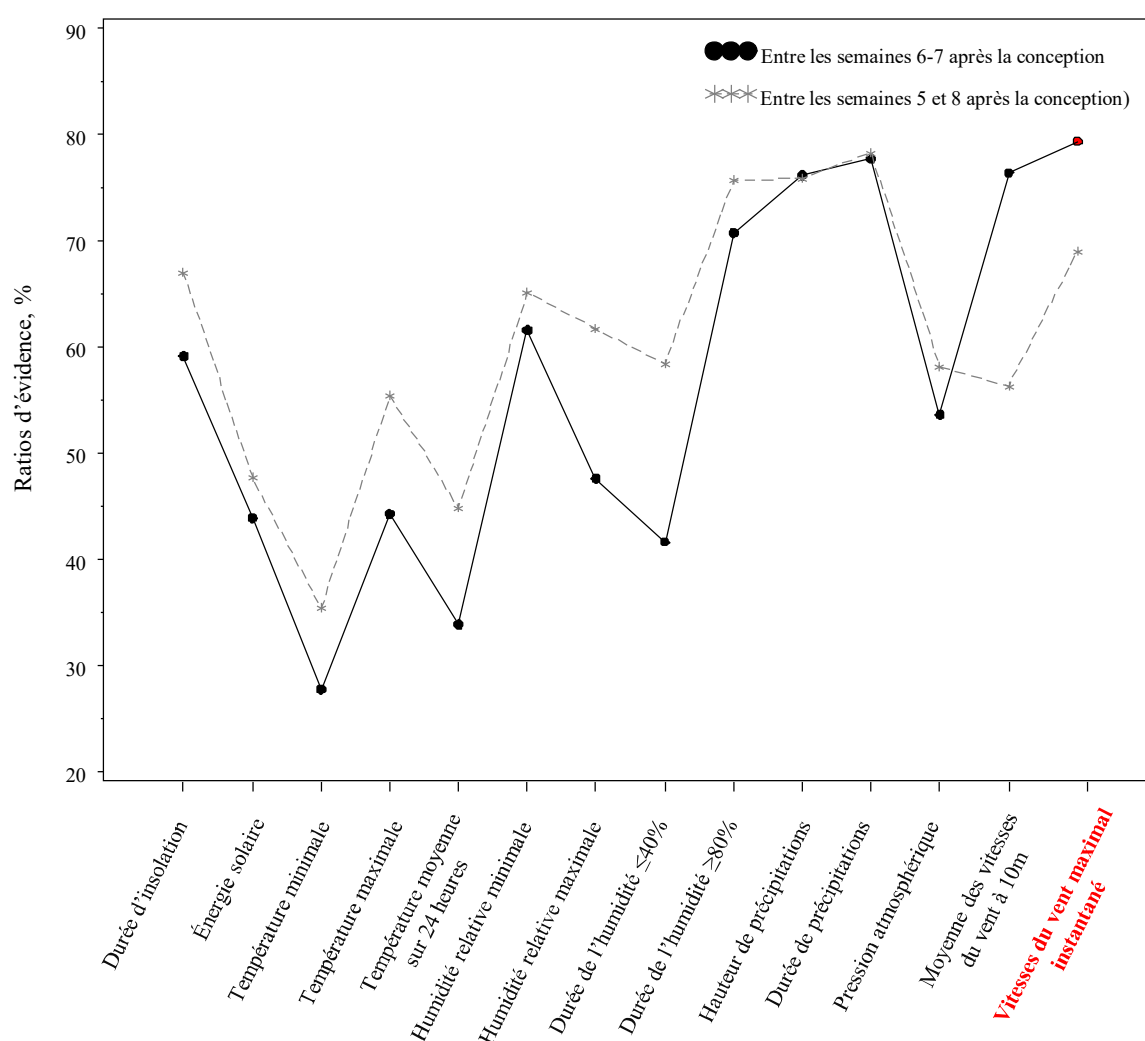


Figure 24. Influences des facteurs météorologiques durant 6-7 semaines et 5-8 semaines après la conception

Table 30. Influences des paramètres météorologiques durant la fenêtre d'exposition la plus influente sur le risqué de la pré-éclampsie sévère

Paramètre ^a	Fenêtre durant les semaines 6-7 après la conception			Fenêtre durant les semaines 5-8 après la conception		
	Ratio d'évidence	HR [95 % IC] ^b	P-value	Ratio d'évidence	HR [95 % IC] ^b	P-value
Durée d'ensoleillement	59,1	1,08 [0,98 - 1,19]	0,10	67,0	1,10 [0,99 - 1,22]	0,06
Énergie solaire	43,9	1,08 [0,95 - 1,23]	0,23	47,7	1,10 [0,96 - 1,26]	0,18
Température minimale	27,8	1,02 [0,90 - 1,15]	0,76	35,4	1,06 [0,93 - 1,22]	0,37
Température maximale	44,3	1,08 [0,95 - 1,23]	0,22	55,4	1,11 [0,97 - 1,27]	0,12
Température moyenne sur 24 h	33,8	1,05 [0,93 - 1,20]	0,42	44,8	1,09 [0,95 - 1,24]	0,21
Humidité relative minimale	61,5	0,91 [0,82 - 1,01]	0,09	65,2	0,90 [0,80 - 1,01]	0,07
Humidité relative maximale	47,6	0,89 [0,75 - 1,05]	0,17	61,7	0,84 [0,69 - 1,02]	0,08
Durée de l'humidité ≤ 40 %	41,6	1,04 [0,97 - 1,12]	0,26	58,4	1,06 [0,99 - 1,14]	0,10
Durée de l'humidité ≥ 80 %	70,7	0,91 [0,82 - 1,00]	0,05	75,7	0,89 [0,80 - 0,99]	0,04
Hauteur des précipitations	76,2	0,93 [0,86 - 1,00]	0,04	75,9	0,92 [0,86 - 1,00]	0,04
Durée des précipitations	77,6	0,92 [0,85 - 0,99]	0,04	78,3	0,91 [0,84 - 0,99]	0,03
Pression atmosphérique	53,6	1,33 [0,93 - 1,90]	0,12	58,2	1,30 [0,95 - 1,76]	0,10
Vitesse moyenne du vent à 10 m	76,4	0,92 [0,86 - 1,00]	0,04	56,3	0,94 [0,87 - 1,02]	0,12
Vitesse du vent maximale instantanée	79,3	0,92 [0,84 - 0,99]	0,03	69,0	0,92 [0,85 - 1,00]	0,06

^a: Chaque paramètre météorologique est normalisé pour avoir la même unité (moyenne sur l'écart-type) avant d'être ajusté dans chaque modèle de Cox;

^b: HR = Hazard Ratio et 95 % IC = Intervalle de Confiance à 95 % obtenu de chaque modèle de Cox ajusté sur chaque paramètre météorologique normalisé et les mêmes facteurs de confusion (l'âge de la mère, niveau d'étude de la mère, mères avec un statut professionnel de col-bleu, antécédents de prématurité, antécédents de césarienne, primarité, diabète gestationnel et niveau d'urbanisation de la commune de la mère) ; et stratifié sur la saison de conception

V. Saisonnalité de la pré-éclampsie sévère

Le taux de la PE sévère était plus élevé pour des grossesses conçues au printemps ou en été et pour des accouchements durant les mois de la fin d'automne ou en hiver. Nous avons observé le taux le plus haut pour des grossesses conçues en aout et pour des accouchements en janvier.

Par ailleurs, pour la date de conception et aussi pour la date de naissance, le taux était considérablement en baisse en septembre et sa distribution du taux était identique de mai à septembre. (**Figure 25**).

De 2008 à 2012 où les 12 mois d'année sont complets pour la date de la conception et de la naissance, le taux a été toujours plus bas que le taux moyen et allait dans le même sens en septembre pour les conceptions et comme pour les naissances à l'exception de septembre 2010 (**Figure 41** et **Figure 42** en **Annexe**).

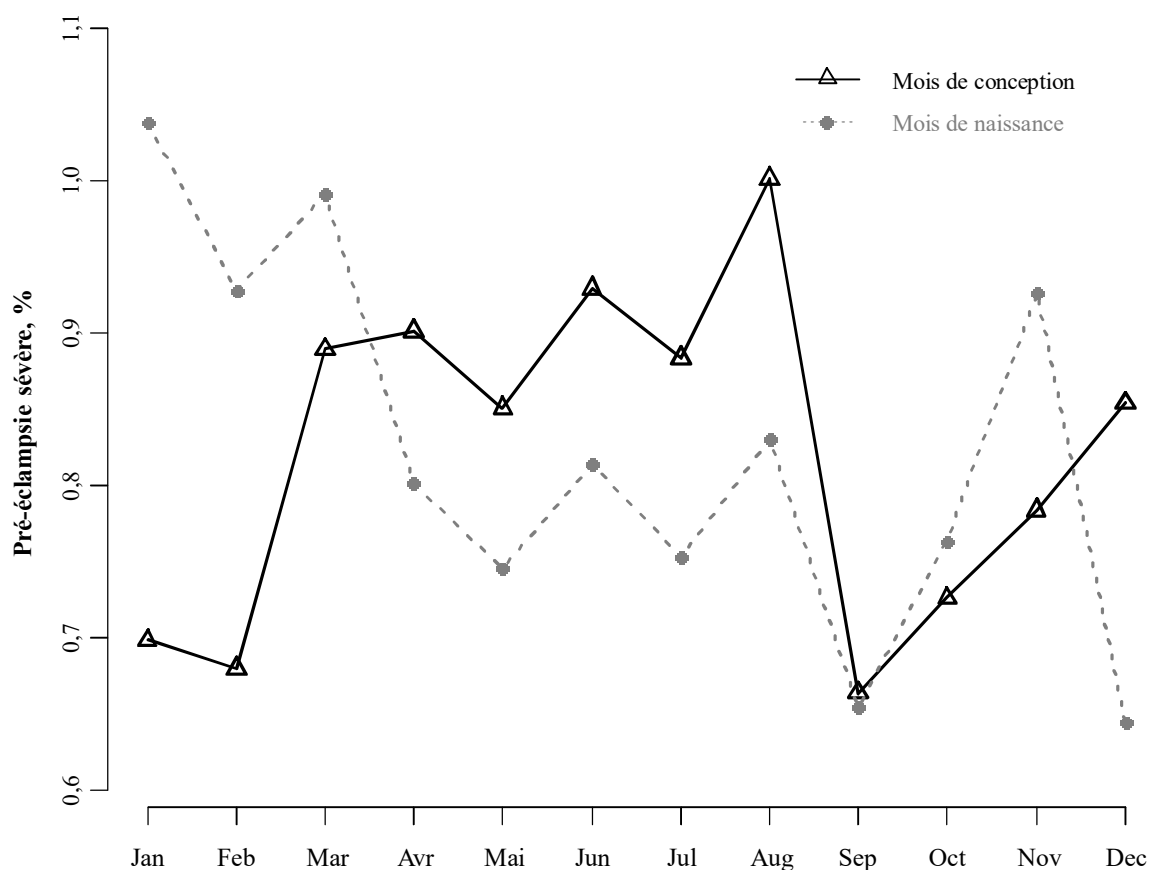


Figure 25. Variation saisonnière de la pré-éclampsie sévère

1. Moment de conception

Comparé à une date de conception en aout, le risque de la PE sévère était plus bas pour des grossesses conçues pendant les autres mois de l'année. Une réduction significative de risque a été observée pour des conceptions en janvier, février, septembre et octobre. Les résultats n'ont pas été modifiés après l'ajustement des facteurs de confusion et des paramètres météorologiques synthétiques du mois de conception. (**Figure 26**)

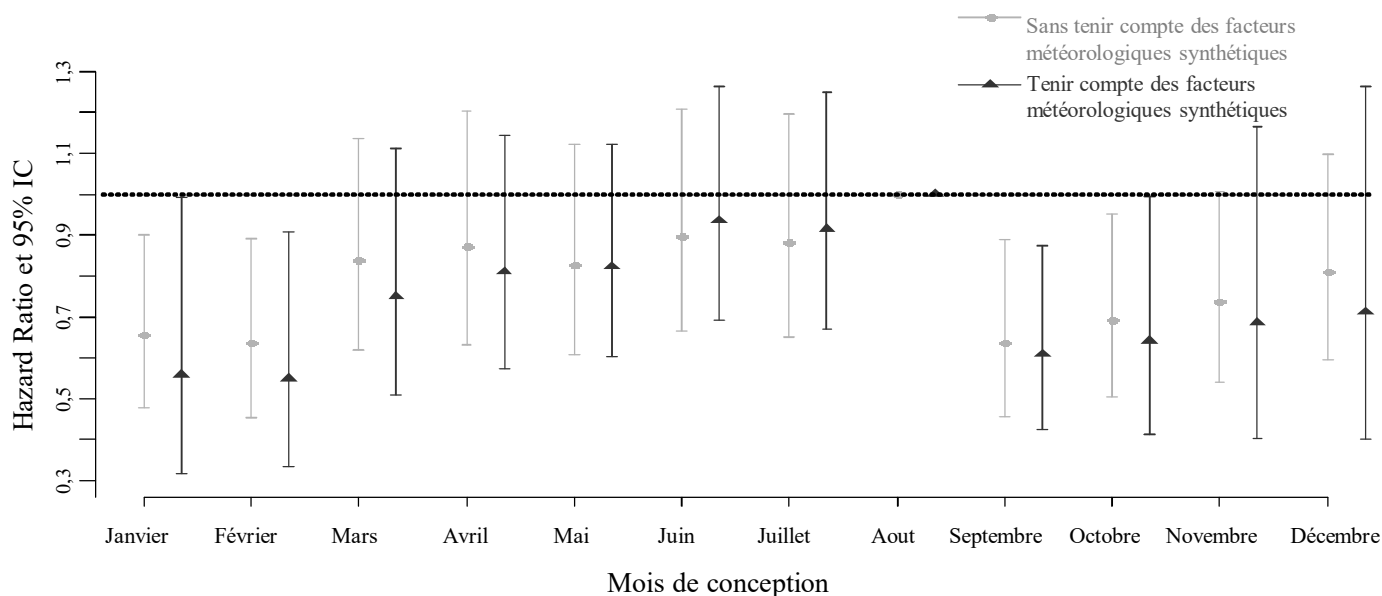


Figure 26. Risque de pré-éclampsie sévère selon le mois de conception

Le taux de la PE sévère était le plus élevé pour des grossesses conçues à la 1^{ière} quinzaine du mois d'août (dont la fenêtre la plus influente, les semaines 6-7, se trouve en 2^{ième} quinzaine du mois de septembre). Comparé au risque de cette quinzaine et en prenant en compte les facteurs météorologiques, le risque a été significativement réduit pour des grossesses conçues durant toutes les quinzaines des mois en automne, ainsi qu'en hiver et au début du printemps à l'exception de la 2^{ième} quinzaine du mois de décembre. Une réduction significative du risque a été également observée pour des grossesses conçues à la fin du printemps (entre la 2^{ième} quinzaine du mois de mai et la 1^{ière} quinzaine du mois de juin) ou à la fin de l'été (entre la 2^{ième} quinzaine du mois d'août et la 2^{ième} quinzaine du mois de septembre). (**Figure 27**)

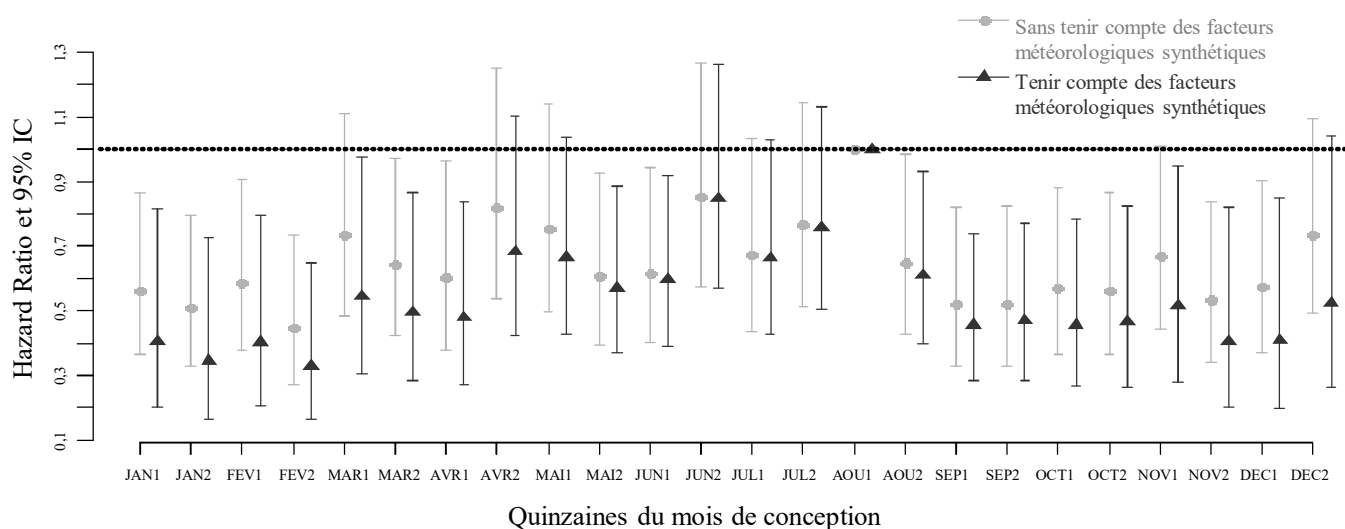


Figure 27. Risque de pré-éclampsie sévère selon les quinzaines du mois de conception

Selon les saisons de la conception, le taux était le plus élevé en été et le plus bas en automne par rapport aux autres saisons de l'année (**Table 31**).

Table 31. Grossesses et pré-éclampsie sévère selon la saison de conception

Variable	Reference n = 102064	PE sévère ^b (n = 845)
Printemps	24400 (23,9)	211 (25,0)
Été	25948 (25,4)	237 (28,0)
Automne	25951 (25,4)	193 (22,8)
Hiver	25765 (25,2)	204 (24,1)
Data est présenté par effectif et (pourcentage) selon chaque modalité indiquée		

2. Fenêtre la plus influente

Selon les quinze jours du mois situés au milieu de la fenêtre la plus influente (semaines 6-7 après la date de conception), Le taux de la PE sévère était plus élevé de la 2^{ème} quinzaine du mois d'avril à la 2^{ème} quinzaine du mois de septembre et plus bas aux autres quinzaines de l'année.

Il est important à noter que le taux de la PE sévère était le plus élevé à la 2^{ème} quinzaine du mois de septembre où le vent était le plus faible par rapport aux autres quinzaines de l'année et le temps était marqué par un changement entre l'été et l'automne : l'humidité commençait à augmenter tandis que la température commençait à baisser. (Figure 28, Figure 39 et Table 43 en ANNEXE).

La Figure 28 montre aussi une différence importante du taux au moment du changement de saisons. Il était plus haut à la quinzaine du mois marqué par ce changement (aux deuxièmes quinzaines de mars, de juin, de septembre et de décembre) et réduit considérablement à la quinzaine suivante (aux premières quinzaines d'avril, d'octobre, et de janvier) à l'exception du changement du printemps à l'été. Par rapport à la 2^{ème} quinzaine du mois de juin, en juillet, ce taux était réduit légèrement dans la 1^{ère} quinzaine et chuté fortement à la 2^{ème} quinzaine où le temps est le plus chaud, le plus sec et assez venteux de l'année. Par ailleurs, nous avons observé les importants pics des grandes prématurités (naissance avant 34 SA) avant la 2^{ème} quinzaine du mois de juillet et celle du mois de septembre (Figure 39 et Table 43 en ANNEXE).

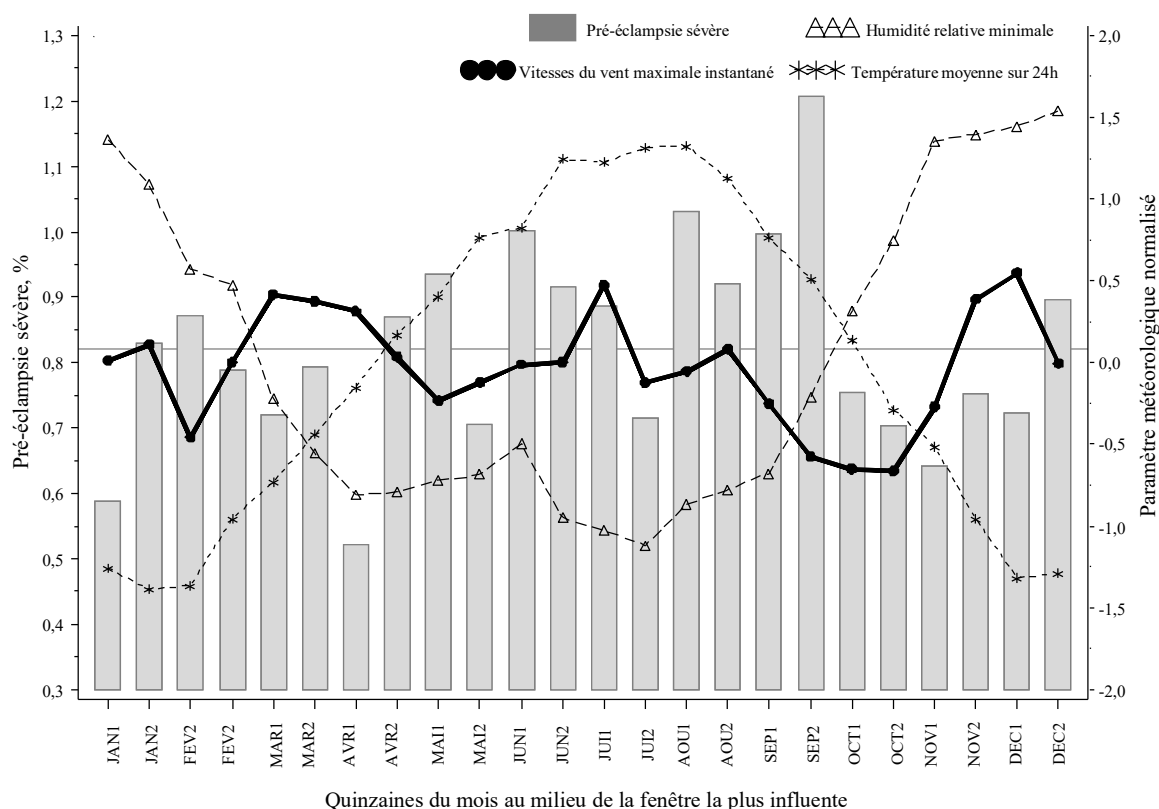


Figure 28. Taux de pré-éclampsies sévères et les paramètres météorologiques normalisés selon les quinzaines du mois situé au milieu de la fenêtre d'exposition la plus influente

CHAPITRE 5 - DISCUSSION

I. Introduction

Ce chapitre est consacré à la discussion générale des travaux rapportés dans cette thèse en regard des données de la littérature.

La discussion s'articule autour des points forts et des originalités apportées par nos travaux, la méthodologie et les techniques statistiques choisies, la cohérence de nos résultats avec la littérature et nos explications sur les effets des facteurs environnementaux dans la survenue d'une pré-éclampsie sévère.

Nous terminons ce chapitre en parlant des limites existantes dans l'étude et nos tentatives d'en résoudre au maximum.

II. Points forts et originalités du travail

Sur le plan international, avant nos travaux, il n'existait aucune étude sur les impacts des facteurs environnementaux au moment de la conception sur le risque de la pré-éclampsie sévère.

Quelques travaux s'appuient sur des mesures simples des données météorologiques et des analyses univariées pour évaluer les influences des facteurs saisonniers ou d'un seul paramètre météorologique au moment de la conception ou de la naissance, mais aucune n'a porté spécialement comme dans notre travail, sur l'identification du paramètre météorologique le plus influent, de la fenêtre d'exposition la plus influente et de l'impact simultané des multiples facteurs météorologiques.

Il est aussi important de souligner que notre travail a observé, pour la première fois, l'effet protecteur du vent, de la condition météorologique dominée par une force de vent ou par une augmentation de l'humidité pour la PE sévère.

Nos résultats reconfirment également les impacts significatifs au début de la grossesse de la température, de la durée d'ensoleillement ou d'une condition météorologique dominée par une force d'énergie solaire sur le risque.

En France, ce projet de thèse est la première étude de grande taille qui aborde l'épidémiologie et les facteurs de risques de la pré-éclampsie sévère.

Notre étude montre la relation entre les facteurs météorologiques et la survenue d'une pré-éclampsie sévère et reconfirme la très forte saisonnalité de ce syndrome. Les résultats sont robustes après la prise en compte des facteurs de confusion (y compris des facteurs contextuels) et les analyses de sensibilité. La liaison météo-PE sévère est complexe. Le risque varie en fonction de chaque paramètre, de la durée et surtout du moment d'exposition.

Parmi les quatre paramètres météorologiques principaux (température maximale, température minimale, énergie solaire et durée d'ensoleillement) pour une durée de 30 jours et de 90 jours à compter de la date de conception, la température minimale moyennée sur 30 jours est le paramètre le plus influent sur le risque d'avoir une PE sévère. La relation entre l'augmentation du risque et l'augmentation de la température minimale à cette fenêtre est linéaire.

Durant la période entre 4 semaines avant et 20 semaines après la date de conception, la fenêtre d'exposition la plus influente sur le risque de la PE sévère se trouve entre 6 et 7 semaines après la date de conception. Durant cette fenêtre, la condition météorologique dominée par une force du vent réduit significativement le risque de la PE sévère.

Ainsi, nos travaux permettent pour la première fois de confirmer la différence de la fenêtre la plus influente selon la forme précoce et tardive de la PE sévère.

La fenêtre la plus influente (semaine 6 à 7 après la date de conception) est incluse dans la saison de conception. Le risque de la PE sévère augmente significativement pour des grossesses conçues durant les saisons où le temps est plus chaud, plus ensoleillé ou moins venté comparés au temps plus froid et au temps ayant une durée du soleil plus court ou une force du vent. Le risque est le plus élevé si la fenêtre la plus influente se trouve à la deuxième quinzaine du mois de septembre. Par rapport aux autres quinzaines d'une année, en septembre, le vent est le plus faible et la température commence à baisser pendant que l'humidité commence à monter. La saisonnalité de la PE sévère reste constante après avoir pris en compte les facteurs météorologiques.

III. Méthodologie

1. Choix de la variable d'intérêt

Il est important d'étudier la pré-éclampsie sévère car elle est la deuxième cause de mortalité maternelle au monde indépendamment des conditions géographiques et économiques. Dans la recherche des facteurs de risques, plusieurs études précédentes mélange la PE, éclampsie et/ou avec l'hypertension gravidique^{44,237,280} alors que le mécanisme physiopathologique de chacune de ces maladies est différent²⁴⁸. Les impacts des facteurs environnementaux mesurés au début de la grossesse sur la PE sévère sont inconnus. Par ailleurs, dans MYPA, le codage de la PE modérée n'est pas fiable. Il y a un risque de confusion entre ces deux maladies. Par contre, avec des caractéristiques spécifiques, la pré-éclampsie sévère y est bien identifiée, elle est donc choisie comme la variable d'intérêt de notre étude.

2. Choix des paramètres météorologiques

2.1. Entre les facteurs météorologiques et saisonniers

Bien qu'une saison dépende étroitement de plusieurs paramètres météorologiques⁴⁵, la saisonnalité d'une maladie ne reflète pas exactement l'impact réel de chacun ces paramètres durant une fenêtre d'exposition donnée, surtout pour une courte durée, à cause de la grande variabilité des conditions météorologiques dans une saison de l'année et dans une même saison d'une année à l'autre. Les analyses sur des données météorologiques sont donc plus précises que sur des facteurs saisonniers^{32,34}.

Cependant, la saisonnalité de la PE est connue dans la littérature. Elle est observée dans notre travail afin de vérifier la cohérence de la variation saisonnière de PE avec celle des paramètres météorologiques et aussi de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

Nous avons décrit la survenue de la PE sévère selon les mois de naissances uniquement dans le but de comparer notre observation avec les résultats des études précédentes. Nos observations sur l'augmentation du risque chez des mères ayant accouché pendant les mois plus froids sont comparables aux résultats publiés.

2.2. Entre les facteurs météorologiques eux-mêmes

Cependant, les données météorologiques peuvent être issues d'une même origine et sont souvent corrélées et certaines forment des relations linéaires^{45,54,256}. Il est difficile de traiter cette corrélation et c'est la raison pour laquelle plusieurs études ont choisi par défaut un paramètre pour étudier l'impact des facteurs météorologiques. Par exemple, à cause de problème de convergence, notre modèle ajusté

sur 14 paramètres d'une fenêtre de 2 semaines n'a pas fonctionné. Nous avons essayé plusieurs autres modèles réalisés sur un même jeu de données et ajusté directement sur plusieurs paramètres météorologiques. Nous n'y avons trouvé aucune interaction entre ces paramètres ajustés sachant que la température minimale, la température maximale, l'énergie solaire et l'humidité minimale sont corrélées linéairement. Les valeurs de l'AIC obtenus avec ces modèles étaient néanmoins, très augmentées par rapport au modèle multivarié ajusté sur un seul paramètre.

En accord avec des résultats publiés et ceux de notre étude, nous supposons que si les données météorologiques ne sont pas traitées spécialement, il vaut mieux les étudier séparément.

Parmi les nombreux paramètres météorologiques, nous avons donc décidé d'étudier individuellement, dans un premier lieu, 4 paramètres représentatifs du climat et du changement saisonnier : l'énergie solaire, la durée d'ensoleillement, la température minimale et la température maximale. Ce choix était renforcé par les résultats de plusieurs études qui ont montré l'augmentation significative du risque de la PE chez des mères dont leur date de conception était durant les mois plus chauds et plus ensoleillés de l'année (printemps ou été)^{32,34,41}.

Il est à noter aussi que ces 4 paramètres sont choisis uniquement à partir de nos connaissances sur les études climatiques et les études santé-environnement. Selon la climatologie, les paramètres de températures et solaires sont connus comme les principaux facteurs décidant des caractéristiques de chaque saison et aussi le changement d'une saison à l'autre.

Nous n'avons pas dû oublier l'ambition d'étudier simultanément des multiples paramètres météorologiques. Certes, les variations des températures et solaires sont les plus importantes dans le changement saisonnier, le climat est multivarié par nature car une condition météorologique est formée par l'ensemble des paramètres météorologiques même si la variation saisonnière de certains paramètres est très faible et dépend des conditions géographiques (par exemple la variation saisonnière du vent est différente entre l'Europe et le désert du Sahara). En plus, la forte corrélation n'est pas trouvée entre tous les paramètres. Par exemple, la moyenne du vent à 10 mètres et la température moyenne ne sont presque pas corrélées ($r : -0,02$) bien que le vent naisse sous l'effet des différences de températures et de pression atmosphérique. La variation saisonnière de la moyenne du vent est aussi beaucoup moins forte que celle de la température moyenne (**Table 11, Figure 10, Figure 28**) mais le vent peut modifier une condition météorologique et la température ressentie chez les êtres vivants.^{45,54,256}

Il est donc important d'étudier simultanément l'ensemble des paramètres à travers les conditions météorologiques.

Dans la deuxième partie, nous avons utilisé la méthode de classification des variables⁵⁴ permettant d'analyser simultanément plusieurs paramètres météorologiques d'origine par les paramètres météoro-

logiques synthétiques. Statistiquement, il est plus facile d'étudier ces PMSs puisqu'ils ne sont pas corrélés. En plus, pratiquement, les PMSs représentent les conditions météorologiques en Yvelines.

La méthode permet également d'identifier les paramètres les plus représentatifs pour chaque condition météorologique identifiée en Yvelines. Ceci nous aide à vérifier plus soigneusement notre hypothèse sur le paramètre météorologique le plus influent sur le risque de la PE sévère.

Enfin, nous avons montré l'amélioration, au cours de ces travaux, dans la conception du choix des paramètres météorologiques à étudier dans les études santé-environnement puisque nous ne nous sommes pas seulement appuyés sur les caractéristiques des données climatiques en général mais aussi sur ceux du département des Yvelines, en particulier.

3. Choix de période d'intérêt

Il est important de rappeler brièvement dans ce chapitre que sur le plan clinique, la PE est définie par une hypertension artérielle gravidique associée à une protéinurie significative supérieure à 300 mg/24 heures apparaissant *de novo* **au-delà de la 20^{ème} SA**. Pendant que l'origine placentaire de cette maladie est confirmée par plusieurs travaux de recherche.¹⁻⁵

Le flux sanguin vers presque tous les organes, y compris l'utérus, est réduit chez la femme pré-éclampsique. Cette réduction est observée bien avant la manifestation clinique et est expliquée par une mauvaise perfusion placentaire et/ou une ischémie placentaire qui est due à l'invasion incomplète des cellules trophoblastiques fœtales dans l'utérus de la mère et de la résistance contre une telle invasion.^{4,267}

En plus, l'apparition des flux sanguins intervilleux au niveau de placenta provoque un stress oxydatif excessif au début de la grossesse conduisant également à une PE^{3-5,267}.

Nous avons donc étudié les impacts de facteurs environnementaux avant 20 SA.

Des expositions après 20 SA pourraient accélérer les manifestations cliniques ou aggraver la maladie mais ne peuvent pas être considérées comme une des causes de PE puisque l'étape de la manifestation clinique est celle de la maladie systémique maternelle pouvant refléter les derniers stades de stratégies fœtaux et maternels pour compenser une mauvaise perfusion du placenta^{83,268,269}. L'hypertension maternelle est le résultat d'une vasoconstriction et serait un mécanisme adaptatif pour maintenir le débit; la protéinurie est probablement due à un dysfonctionnement des cellules endothéliales dans les glomérules et l'œdème est la conséquence de l'augmentation de la perméabilité vasculaire^{2,83}.

Plusieurs facteurs de risque de PE comme l'augmentation de l'hypertension artérielle^{3,5}, les infections urinaire¹⁶⁵, les polluants²⁴⁸ sont identifiés avant ou au tout début de la grossesse chez des femmes

ayant développé une PE plus tard. En plus, des erreurs d'estimation de la date de conception sont connues^{59,255}. Étudier les expositions avant la date de conception est donc nécessaire dans la recherche des facteurs de risques de la PE.

En théorie, les mesures d'expositions sont possibles à tout moment mais en réalité, l'estimation de l'exposition d'une femme enceinte trop en amont de la date de conception ne semblent pas faisables pour des questions d'éthique. Dans le cadre de la protection maternelle et de leur enfant à naître, il est quasiment impossible de faire une étude randomisée et contrôlée sur les expositions aux facteurs météorologiques des femmes enceintes avant ou durant leurs grossesses. Par ailleurs, chez les femmes ayant une grossesse spontanée, le test de grossesse est efficace seulement un mois après la conception. Un mois après la date de conception, la femme ignore souvent elle-même sa grossesse, elle est mobile et peut s'exposer aux facteurs environnementaux en dehors du département ou de la région de résidence (pour leur travail, vacances...). En conclusion, dans la deuxième partie de la thèse, la période entre 4 semaines avant et 20 semaines après la date de conception est définie comme la période d'intérêt retenue pour étudier la PE.

4. Construction des fenêtres d'exposition

Dans les études portant sur les relations entre les facteurs environnementaux et la PE, seules deux fenêtres d'un mois (équivalent à 30 jours) et/ou d'une saison sont évaluées^{32,34,41,235}. Dans les autres études sur les relations entre les polluants et les issues défavorables de la grossesse, une durée de plus de 6 mois a déjà été regardée^{248,249}. Pourtant, dans les pays tempérés comme la France, les données météorologiques ont des caractéristiques temporelles et sont corrélées inversement avec eux-mêmes tous les 6 mois (les mesures de la température en janvier et en juin sont corrélées négativement). Par conséquent, une fenêtre pour une durée de plus de 6 mois n'est pas adaptée aux études sur les impacts des facteurs météorologiques.

Nos choix des fenêtres d'exposition d'une durée de 30 jours (équivalent à la durée d'un mois), de 90 jours (équivalent à la durée d'une saison) dans la première partie de travail nous ont permis de comparer nos résultats avec ceux des études précédentes et également de conclure que la fenêtre de 90 jours semble trop large suite à nos résultats qui ont montré que les effets des facteurs météorologiques sur 30 jours sont plus forts que ceux sur 90 jours.

Les paramètres météorologiques dépendent du temps, il est critiqué de mesurer leurs impacts sur une fenêtre d'exposition trop large. Cependant, il est difficile de confirmer les effets par une seule petite fenêtre tant que l'origine de la maladie reste encore incertaine. L'évaluation des fenêtres d'expositions consécutives avec différentes durées durant la période d'intérêt nous semble une des solutions la plus adaptée. Dans la construction des fenêtres d'exposition « *classiques* », la mesure de l'effet entre deux

fenêtres est souvent ignorée, notre technique de construction des fenêtres d'exposition de façon à ce que deux fenêtres voisines se chevauchent sur une semaine permet de mesurer de façon continue les effets tout au long de la période d'intérêt et d'apporter une piste pour positionner plus précisément le moment d'apparition de la PE et de voir si l'effet peut varier selon les durées d'exposition.

5. Durée de fenêtre d'exposition

Comme nous l'expliquons dans le paragraphe précédent, une durée de 30 jours et une autre de 90 jours ont été évaluées dans un premier temps afin de mesurer les effets des facteurs météorologiques à partir de la date de conception et de pouvoir comparer nos résultats à ceux publiés dans la littérature.

Dans la deuxième partie de la thèse, la durée de 15 jours (équivalant de 2 semaines) a été choisie puisque : i) à partir des résultats portés sur les effets des facteurs météorologiques de F-30J plus forts que ceux de F-90J, nous supposons que les facteurs météorologiques pouvaient avoir besoin d'une durée plus courte pour influencer significativement le risque de la PE sévère ; ii) la mauvaise perfusion placentaire et une diminution de la perfusion sanguine vers les organes qui ont été observées pendant une durée de 2 semaines étant présumées comme à l'origine de la PE^{4,267} ; ii) la demi-vie de la vitamine D est d'environ 2 semaines dans la circulation²⁵³. La synthèse de cette vitamine dépend nettement de la saison et son déficit est connu comme un des facteurs de risque de la PE^{156,166,253}. Nous avons déduit qu'une durée de 2 semaines pourrait être suffisante pour la mesure de l'impact des facteurs environnementaux sur la survenue d'une PE.

Ce choix d'une durée sur 15 jours permet de créer une F-2S autour de la date de conception (fenêtres de 2 semaines autour de la date de conception, donc une fenêtre sur 15 jours). Par la suite, la nomination des fenêtres en semaines facilite la compréhension des personnels de santé ayant l'habitude de calculer l'âge gestationnelle en semaine.

Le choix d'une durée de 29 jours nous permet quant à elle, de comparer les effets globaux entre les deux durées et aussi de comparer nos résultats obtenus pour des fenêtres de 29 jours (équivalant à un mois) avec ceux des études précédentes.

L'évaluation de plusieurs fenêtres de différentes durées, comme ce que nous avons fait, permet non seulement de trouver la fenêtre avec une durée où l'influence des expositions est la plus forte mais aussi d'apporter une piste pour positionner plus précisément le moment d'apparition de la PE et de voir si l'effet peut varier selon les durées d'exposition.

Par contre, nous avons bien conscience que cette technique se heurte au problème du manque de puissance à cause de la multiplication de tests statistiques. Cependant, c'est le seul moyen que nous pouvons utiliser en raison de caractéristiques spéciales de notre variable à expliquer et les paramètres ex-

plicatifs. Ceux-ci ont été clarifiés encore une fois à l'aide de la justification de nos « *Choix des méthodes statistique* » présentés ci-dessous.

6. Choix des méthodes statistique

6.1. Imputation multiple

Comme dans la plupart des études épidémiologiques, nous avons fait face à la difficulté : des données incomplètes.

6.1.1. Études des données manquantes

Pour mieux estimer les données manquantes et sélectionner les variables d'ajustement dans le modèle d'imputation multiple, nous avons d'abord cherché à connaître le mécanisme et la structure des DM de chaque variable (**Table 6**).

Prenons un exemple sur la variable « *Consommation de tabac pendant la grossesse* », un facteur maternel le plus discutable de PE.

Dans notre étude, le taux de femmes fumeuses était respectivement à 5.6 % et à 6.6 % pour le groupe de référence et le groupe de la PE sévère. Cependant la France est connue comme un pays où le taux de femmes fumeuses durant la grossesse est le plus élevé en Europe. Environ 20 % des femmes françaises continuent de fumer pendant leur grossesse selon un rapport de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé)²⁸¹ et un rapport obtenu du projet européen Euro Peristat²⁸².

Merviel *et al.*⁸⁸, dans une étude cas-contrôle réalisée à partir des données hospitalières à Amiens (cas n : 188 ; contrôle n : 370), ont mis en avant un taux de 33 % de femmes ayant fumé avant et 23 % pendant la grossesse.

En analysant des études de grande taille et représentatives, le taux de femmes fumeuses avec ou sans PE (5,6 % entre 2008-2013) est beaucoup plus bas et le taux de DM (19 %) est beaucoup plus élevé dans notre étude comparé aux résultats de ces études en Europe (En Suède : Fumeuse : 19 %, DM : 5 % entre 1987 à 1993¹² ; et une autre étude en Suède : Fumeuse : 9,6 %, DM : 6,6 % entre 1999 à 2006²¹² ; En Finlande : Fumeuse : 15,1 %, DM : 2,7 % entre 1991–2010²⁸³). Cependant le taux des femmes fumeuses et ayant développé une PE dans notre étude (6,6 %) était comparable avec celui de grandes études européennes (7,3 % en Suisse 1987 à 1993¹², à 3,9 % en Suisse entre 1999 à 2006²¹² ; 2,3 % en Finlande entre 1991–2010²⁸³). Nous avons d'autres résultats cohérents avec la littérature^{12,14,41,116,212,283} comme par exemple, le taux des antécédentes des complications obstétriques (césarienne, prématurité, morte fœtale), d'une grossesse compliquée (diabète durant la grossesse, pré-éclampsie, prématurité, morte fœtale) ou d'un poids de naissance plus faible, est plus élevé chez les

femmes fumeuses que chez non-fumeuses. Le taux de DM est significativement plus élevé dans le groupe de référence que chez les femmes pré-éclamptiques (notre étude : 19 % vs 15 %, deux études en Suisse : 5,2 % vs 4,4 %¹² et 6,6 % vs 3,1 %²¹²).

Après avoir cherché des moyens à estimer les DM pour la consommation du tabac durant la grossesse, nous supposons que les renseignements sur ces données ne manquent pas par hasard (Missing Non At Random, ou MNAR). Il est tout à fait possible que les femmes refusent volontairement de déclarer leur statut de tabagisme en prenant en compte des effets indésirables de ce facteur sur son futur enfant et sur elle-même. Cette caractéristique a été confirmée par l'équipe de travail de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) qui ont rapporté que le tabagisme pendant la grossesse reste désapprouvé dans 90 % des enquêtes²⁸⁴.

Il est connu que les données MNAR induisent une perte de précision (comme tous les types de DM) mais aussi un biais dans l'estimation de la précision et de l'exactitude de l'information sur cette variable²⁷².

6.1.2. Imputation multiple

Nous avons donc recouru à la méthode de l'imputation multiple puisqu'elle permet d'imputer plusieurs fois les valeurs manquantes afin de combiner les résultats pour diminuer l'erreur due à la l'absence des informations et à la procédure elle-même. La variabilité d'origine des données est maintenue en créant des valeurs imputées qui sont basées sur des variables corrélées avec des DM et sur les mécanismes d'absence. La méthode permet donc de refléter correctement l'incertitude des DM, de préserver les aspects importants des distributions et de préserver les relations importantes entre les variables. Elle permet également de définir une mesure de l'incertitude causée par la complétion en d'observant la variabilité entre les ensembles de données imputées.^{271,285}

Il y a deux méthodes d'imputation multiples permettant de spécialiser des caractéristiques des variables incomplètes (continue, catégorielle ou binaire...) : une basée sur spécification de la loi jointe²⁸⁶ (JM, Joint Modelling, connue comme l'imputation par le chainage d'équation, en anglais Multiple Imputation Chained Equation)²⁸⁶, et une basée sur la spécification de distributions conditionnelles (est connue sous le nom de séquences de régressions ou Fully Conditional Specification)^{270,271}.

L'existence de la loi jointe n'est pas garantie dans tous les cas²⁸⁶, nous avons choisi la 2^{ème} méthode qui s'adapte mieux dans notre cas. L'imputation multiple basée sur la spécification de distributions conditionnelles nous permet de travailler avec une série de lois conditionnelles simples et offre une grande flexibilité pour des données ayant des dépendances complexes. Elle est facile à appliquer avec des solutions logicielles déjà développées^{270,271}.

6.1.3. Sélection des variables d'ajustement

Dans le but de mieux estimer les DM pour une variable, nous avons sélectionné 32 variables d'ajustement pour le modèle d'imputation. La sélection a été effectuée à partir des recherches de corrélations entre les variables incomplètes deux à deux ainsi les variables prédictrices par régression de chaque indicatrice de données manquantes et de chaque variable à imputer sur l'ensemble des variables de la base de données²⁷¹.

6.1.4. Nombre de jeux de données imputées

Le fait de répéter les étapes plusieurs fois dans l'imputation multiple permet de faciliter l'estimation de la variance. Nous avons fait un choix usuel de 5 fois et obtenu 5 jeux de données imputées car plusieurs études ont montré que le choix du nombre de 3 à 5 fois est suffisant et offre une excellente estimation^{272,287}.

6.1.5. Diagnostic de l'imputation multiple

L'imputation multiple a été diagnostiquée par 2 procédures afin de s'assurer de la cohérence de l'ensemble des données complétées en utilisant le même poids d'échantillonnage pour tous les éléments. Premièrement, nous avons examiné les liens entre les variables à partir des données imputées. Notre modèle d'IM est validé car les relations entre les variables sont préservées. Cette étape a été réalisée afin que les liens entre les variables à partir des données imputées reflètent les liens initiaux entre les variables incomplètes.²⁷³

Ensuite, nous avons appliqué une méthode de sensibilité afin d'évaluer l'impact d'un mécanisme des DM. Les estimations des données MNAR issues de l'imputation multiple peuvent être biaisées car l'IM ne dépend que des données observées et non de données non-observées. Nous avons donc testé les différences entre des données observées et imputées, afin d'évaluer si les variations entre les valeurs observées et imputées ont un sens dans le contexte du recueil de données. Notre modèle d'imputation est bien correct car il n'y a pas de différences significatives entre les proportions observées et estimées de la variable incomplète et ses variances restent dans des limites raisonnables et explicables par un mécanisme identifié²⁷¹⁻²⁷³. (Table 38 en ANNEXE)

Dans le cadre d'une analyse de sensibilité, une analyse cas-complet est réalisée pour identifier les variables retenues pour être incluses dans l'analyse multivariée principale en cas-complet et après IM et de comparer les estimations obtenues de cette analyse réalisée à partir des données disponibles et des données imputées. Même si la procédure d'IM ne peut être validée à partir des données observées, la comparaison des données observées et des données imputées est informative.

En continuant de prendre l'exemple sur la variable « *consommation du tabac pendant la grossesse* ». Le résultat a montré que les liens entre « *consommation du tabac pendant la grossesse* » et des autres variables sont conservés après l'imputation. La proportion observée de la « *consommation du tabac pendant la grossesse* » ne diffère pas significativement des proportions estimées de 5 jeux de données IM. Nous en concluons que le risque d'avoir des données MNAR est limité et le modèle d'IM est suffisamment riche en variables prédictrices qui rendent cette variable plausible.

6.1.6. Analyse des bases de données imputées

Nos 5 jeux de données imputées sont analysées de façon séparée puis combinée selon les règles de Rubin²⁷², ce qui nous a permis d'obtenir indirectement les statistiques et les critères statistiques à partir des données imputées par des commandes spécifiques. L'analyse de survie est donc effectuée en tenant compte de l'appariement. Notre modèle d'analyse multivariée principale inclut la variable à expliquer ainsi que les variables identifiées lors de l'analyse univariée cas-complet.

6.2. Modèles additifs généralisés

Les modèles additifs généralisés avec la fonction de *splines* sont les modèles les plus utilisés pour évaluer les relations entre des variables continues et un événement d'intérêt puisque GAM n'est qu'une extension du Modèle Linéaire Généralisé (GLM): le prédicteur linéaire du GLM est remplacé par un prédicteur dit additif²⁵⁹. GAM aide aussi à transformer une variable quantitative en variable qualitative en faisant des classes. Ceci apporte de la simplicité dans la présentation et l'interprétation des résultats.

Les variables explicatives quantitatives peuvent être introduites dans le modèle statistique sans prendre de précautions particulières. Un tel codage suppose néanmoins qu'il existe une relation linéaire entre les variables quantitatives indépendantes et la variable à expliquer. Or, dans le contexte de notre étude, la température par exemple ne peut être un facteur de risque qu'à partir d'une certaine valeur (effet seuil) ou pour ses valeurs extrêmes. Cette situation s'applique pour la plupart des mesures quantitatives. Par ailleurs, comme l'effectif de l'étude est suffisant, nous avons recouru à une modélisation à base de courbe *spline*. La probabilité de survenue d'une pré-éclampsie au cours d'une grossesse a été modélisée à l'aide des GAMs en utilisant comme variable explicative tour à tour chacun des paramètres quantitatifs mesurés. Une telle démarche permet d'évaluer l'existence d'un effet linéaire du paramètre sur la probabilité de la survenue d'une PE sévère.

Nos résultats ont rejeté l'hypothèse sur les relations non-linéaires entre la PE sévère et les variables au niveau individuel, au niveau de la commune et les 4 paramètres météorologiques (énergie solaire, durée d'ensoleillement, température minimale et température maximale).

Nous avons décidé de garder la nature de ces variables continues à l'exception de l'âge maternel et la température minimale que nous avons transformée en variables qualitatives dans la première partie de la thèse pour des raisons suivantes :

- dans la recherche des facteurs de risque des issus défavorables de la grossesse, l'âge maternel est souvent classé habituellement en 3 modalités : inférieur à 20 ans, entre 21-35 ans et supérieur à 35 ans. Certaines études précédentes ont montré que le risque de PE est augmenté chez des mères dont l'âge inférieur à 20 ans ou supérieur à 35 ans. La transformation de l'âge maternel dans notre étude en 3 classes permet de comparer nos résultats avec les observations publiées dans la littérature.
- nous avons découpé le paramètre « *température minimale* » sur 30 jours après la date de conception en quartiles et transformée en variables qualitative dont chaque classe correspond à un quartile afin de vérifier l'augmentation du risque à chaque quartile et donc de vérifier la linéarité des impacts des facteurs météorologiques sur la PE.

6.3. Classification de variables et la procédure VARCLUS

Pour étudier l'impact des facteurs climatiques sur la santé, plusieurs études ont fait le choix d'étudier un seul paramètre météorologique pour éviter la complication dans l'utilisation d'un grand nombre de paramètres ayant des relations particulières entre eux.

Les scientifiques en climatologie, quant à eux, considèrent que le climat est multivarié par nature et à chaque moment, il se construit par la résultante des comportements synergiques de l'ensemble de paramètres météorologiques.^{45,54,258}

Pour déterminer les conditions climatiques ou les types de temps à partir de nombreux paramètres météorologiques, les climatologues utilisent souvent l'analyse en composant principale (ACP), l'analyse factorielle et des méthodes de classifications⁵⁴.

Une technique comme l'ACP, par exemple, structure l'information portée par les données en associant les variables aux axes mais ne tient pas compte des redondances et des oppositions contrairement à l'analyse de classification de variables. En plus, il est difficile d'interpréter les axes ou l'association entre les variables utilisées dans la procédure et les axes. Les axes suivant ne peuvent pas s'interpréter sans tenir compte des axes précédents car la dimension des axes impose une contrainte trop forte dans la recherche des groupes de variables.^{274,288}

Quant à l'analyse factorielle avec des techniques de rotation orthogonale ou oblique des facteurs elle permet également de mettre en évidence des variables synthétiques bien corrélées aux variables de départ, mais elle ne conduit pas directement à des partitions de l'ensemble des variables.²⁸⁹

La technique de classification de variables regroupe des paramètres par un algorithme automatique, et non par un procédé "visuel" en réduisant la dimension d'un ensemble de variables et décrit simultanément les liaisons entre variables et les similitudes entre les individus. Elle tient compte du sens et de l'intensité de relation et aide à mieux comprendre ce qui rassemble ou distingue les groupes en mettant en œuvre des ACP. Elle permet donc de lever la contrainte d'orthogonalité entre les axes en créant des variables synthétiques dont la première composante principale (composante score) est associée à chaque groupe de variables. Elle fournit également une variable représentative pour chaque classe.

54,274,275,288

La classification est donc la meilleure candidate car elle prend en compte la dynamique de l'atmosphère, en respectant le plus l'inter-connexion des différents paramètres constitutifs d'une condition climatique. Elle a été donc choisie parmi de nombreuses techniques d'analyse exploratoire pour définir les différentes conditions climatiques pouvant exister en Yvelines au cours de l'étude à l'aide de 14 paramètres mesurés quotidiennement.

En pratique, nous avons choisi la procédure VARCLUS avec l'algorithme hiérarchique en SAS pour la classification car elle est « *flexible* » et meilleure dans le calcul inhérents aux algorithmes ascendants par rapport aux autres procédures disponibles (ClustOfVar en R)^{274,290,291}. Basée au critère de division définie, VARCLUS permet d'avoir une aide à la décision quant au choix du nombre de classe sinon elle travaille en règle d'arrêt naturellement, c'est-à-dire elle s'arrête dès que le partitionnement n'est plus pertinent.^{274,290}

Enfin, nos résultats obtenus par la méthode de classification sont cohérents car nous avons trouvé l'influence la plus forte pour la condition météorologique dominée par une force du vent et aussi l'impact le plus fort du paramètre dominé de cette condition, « *vitesse du vent maximal instantané* », durant les semaines 6-7 après la conception.

6.4. Modèle de Cox – analyse principale

Nous avons appliqué un modèle de survie à risques proportionnels²⁶² en fixant des mesures d'exposition avant 20 SA. L'âge gestationnel^{258,262,276} était pris comme l'échelle du temps parce que la PE évoque souvent un accouchement environs une semaine après l'apparition des premiers signes cliniques^{4,5}.

Cette méthode statistique permet de prendre en compte la durée de suivi de chaque grossesse avant que la PE sévère ne survienne chez des femmes qui sont exposées aux facteurs environnementaux à une fenêtre d'exposition fixe. Ceci est important dans cette maladie dont l'origine est incertaine et que l'efficacité du traitement dépend strictement de la date de diagnostic^{4,5} et que la PE précoce progresse souvent vers la forme sévère¹⁰⁰.

En raison des difficultés dans l'identification du mécanisme, dans le suivi, de la rareté du syndrome si aiguë, et dans le traitement des données climatiques, les analyses appliquées dans les études des relations climat-PE sont très limitées. Les chercheurs se contentaient des modèles logistiques ou même des analyses univariées.^{30-32,34,175}

Cependant, la sévérité de PE dépend strictement de la date de diagnostic^{4,5,14,100,106}. La PE précoce progresse souvent vers la forme sévère¹⁰⁰. Il est intéressant de pouvoir mesurer le risque en prenant en compte la durée de suivi de chaque grossesse. Néanmoins, l'analyse de survie n'y a jamais été appliquée.

Nous avons donc élargi notre recherche des méthodes statistiques utilisées pour étudier les liens entre les autres facteurs environnementaux et les autres issues défavorables de grossesses. Les relations entre la prématurité, un faible poids de naissance ou la mortalité foetale et des facteurs climatiques sont parfois examinées par l'analyse de séries temporelles²⁶⁰ et l'analyse à covariables dépendantes du temps²⁵⁸. L'analyse à coefficients dépendants du temps est appliquée plutôt dans les études des facteurs polluants atmosphériques²⁹².

L'application de l'analyse de séries temporelles est impossible dans notre étude puisque la durée de l'étude (5 ans) n'est pas suffisante et la PE est une maladie aiguë et rare.^{5,260,261}

Il est important de continuer à souligner que "*la date diagnostique*" de PE est une date où des cliniciens confirment l'existence du syndrome par la manifestation clinique chez des patientes pré-éclamptiques et peut être très différente de la vraie date d'apparition de cette maladie qui commence silencieusement bien plus tôt par les modifications du volume plasmatique et l'atteinte placentaire. L'hypothèse sur l'origine autour du moment de l'implantation placentaire de la maladie est la plus acceptée mais la date exacte où la maladie a commencé à apparaître reste toujours incertaine.^{2,4,5,74,83,233,261,267}

La mesure de la durée de suivi est impossible dans notre travail car l'origine de la maladie est inconnue et "*la date diagnostique*" de la PE sévère n'est pas disponible dans MYPA. L'analyse à coefficients dépendants du temps ne peut être utilisable car elle demande la précision de la date de diagnostic²⁹².

Bien que les paramètres météorologiques utilisés comme les facteurs explicatifs dans notre travail varient au cours de la grossesse, l'impossibilité de fournir la durée de suivi ne nous permet pas non plus l'application de l'analyse à covariables dépendantes du temps.²⁵⁸

En utilisant les modèles de Cox à risques proportionnels, nous avons pris soin de les diagnostiquer afin de s'assurer de la fiabilité de nos résultats. L'analyse de résidus de Schoenfeld²⁷⁷ est appliquée pour chaque covariable (**Figure 44**). Nos diagnostics ont montré que l'hypothèse des risques proportionnels est satisfaite et que les résidus sont distribués de la même manière au cours du temps.

6.5. Analyses en sous-groupe

Les deux formes précoce et tardive de PE sont deux maladies différentes non seulement concernant le moment d'apparition sur le plan clinique mais aussi concernant plusieurs facteurs de risques^{3,9,14}. Pour comparer des influences des facteurs météorologiques sur la PE précoce et la PE tardive, nous avons choisi l'analyse en sous-groupes.

La deuxième application de cette technique a pour but de vérifier l'impact indirect de certains facteurs de risques liés à la saison mais indisponibles dans notre étude (facteurs alimentaires^{190,222}, dosage de vitamine D¹⁵⁶, infection urinaire^{165,293}) et pouvant perturber la relation météo-PE sévère. L'analyse en sous-groupe aide à vérifier si les impacts des facteurs météorologiques sur la PE restent constants à chaque saison.

Nous avons bien pris en compte les inconvénients de cette technique comme la variation des coefficients d'un modèle à l'autre ou l'augmentation du risque alpha en raison de la multiplication des tests statistiques^{294,295}. Nous l'avons utilisée seulement après avoir observé des influences significatives entre les paramètres météorologiques sur la PE sévère dans l'analyse principale.

6.6. Analyse multiniveau - Variable de stratification

Notre étude comporte des facteurs explicatifs à différents niveaux. Le niveau socio-économique d'une commune n'est que le reflet d'une condition socio-économique partagé par tous les individus de la commune. Il ne correspond pas nécessairement individuellement aux conditions socio-économiques de chaque habitant en générale et des femmes enceintes en particulier de la commune. Il est de même des facteurs saisonniers. La plupart des paramètres météorologiques et certains facteurs de risque de PE (alimentation^{190,222}, infection urinaire^{165,293}) dépendent du facteur saisonnier. Plusieurs femmes peuvent avoir la même date de conception mais leurs niveaux d'expositions aux facteurs de risques liées à la saison ne sont pas exactement identiques. De plus, chaque paramètre météorologique était moyenné sur tout le département et les facteurs de risques liés à la saison n'ont pas été disponibles dans MYPA. Pour appréhender de façon plus rigoureuse la structure hiérarchique des données, nous avons employé l'analyse hiérarchique multiniveaux^{296,297} qui distribue une valeur différente du risque de base à chaque niveau de la variable de stratification, ça-veut-dire que les risques sont toujours supposés proportionnels pour les individus d'une même strate. En revanche, les effets des covariables sont identiques dans toutes les strates et il n'y a pas d'effet d'interaction entre la variable de stratification et les variables explicatives du modèle. L'analyse de stratification permet donc à la fois : 1) d'inclure dans un modèle des variables de stratification qui ont des relations trop fortes avec les facteurs explicatifs ; 2) d'évaluer les effets des facteurs explicatifs sur la PE sévère en prenant en compte les différents ni-

veaux des variables explicatives et 3) de limiter les biais à cause de l'absence des certains facteurs de risques liés à la saison. Elle évite donc les inconvénients des analyses en sous-groupe.^{296,297}

Nous avons utilisé les deux variables de stratification : « *code d'Insee de la commune maternelle* » (commune maternelle) et « *saison de conception* ».

Nos résultats ont montré qu'aucunes différences entre les critères statistiques, les coefficients des co-variables obtenus d'un modèle stratifié sur la commune maternelle et d'un modèle sans stratification. Par contre, nous avons trouvé des différences entre le modèle stratifié sur la saison et le modèle sans stratification. Aucune différence n'a été observée entre les résultats obtenus du modèle stratifié à la fois sur la commune et la saison et le modèle stratifié uniquement sur la saison.

Les modèles stratifiés uniquement sur la saison de conception ont donc été choisis dans la deuxième partie de la thèse.

6.7. Critères d'information

Des critères d'information ont été utilisés pour mesurer de la qualité d'un modèle statistique.^{278,279}

Lorsque l'on aborde ce sujet, la déviance valant $-2 \log$ -vraisemblance ($-2LL$), est souvent utilisée. Elle se présente comme une « distance » entre le modèle estimé et les données. Cependant, si le nombre de données est suffisamment grand, les tests basés sur la déviance perdent de leur intérêt car ils sont pratiquement toujours significatifs. Dans ce cas, on utilise le critère d'information d'Akaike et le critère d'information bayésien. Ces deux critères sont tous calculés à partir de $-2LL$. Les différences entre les valeurs des coefficients BIC et AIC sont très faibles et le choix du meilleur modèle est le même entre les deux méthodes dans tous les cas. Plus la valeur d'AIC ou de BIC est petite, meilleur est l'ajustement du modèle. Cependant, le BIC n'impose pas l'appartenance du vrai modèle à la famille des modèles ajustés contrairement à l'AIC. En plus, L'AIC est le meilleur critère à utiliser dans un objectif de prédiction et non de décision de la signification statistiques des paramètres retenus dans le modèle et elle a tendance de sélectionner des modèles comportant de nombreuses variables explicatives^{279,298,299}

Au départ, nous avons appliqué l'AIC dans la sélection du paramètre météorologique le plus influent sur la PE sévère. En utilisant les mêmes jeux de données et les mêmes facteurs de confusion, chaque modèle est ajusté sur un paramètre météorologique moyenné sur 30 jours ou 90 jours après la date de conception (durée d'ensoleillement, énergie solaire, température minimale ou température maximale). La valeur d'AIC obtenue du modèle ajusté sur la température minimale sur 30 jours est la plus petite. Le modèle estimé semble offrir un meilleur ajustement aux données. La température minimale sur 30 jours est considérée comme le facteur météorologique le plus influent.

Quant à l'identification de la fenêtre la plus influente, nous avons choisi les *ratios d'évidence* (les poids d'AIC normalisée) comme critère d'information.

L'AIC et le ratio d'évidence donnent le même choix du meilleur modèle mais les AICs sont plus difficiles à interpréter puisqu'ils nous donnent des informations générales sur la qualité des modèles. Les ratios d'évidence, quant à elles, sont des AICs transformés pour être traité comme des probabilités et donc plus informatives et plus faciles à s'interpréter. L'ER est plus grand sera préférée.

Dans notre étude, l'ER est la plus grande pour le modèle ajusté sur les paramètres météorologiques durant les semaines 6-7 après la date de conception. La probabilité *a posteriori* de ce modèle est la plus grande. Les semaines 6-7 représentent donc la fenêtre la plus influente de la liste considérée des fenêtres testées.

IV. Cohérence avec la littérature

1. Saisonnalité de pré-éclampsie

Nos résultats du risque de la pré-éclampsie sévère plus faible pour des grossesses conçues durant les mois froids et plus élevé durant les mois chauds, sont comparables à ceux de plusieurs études réalisées dans des différentes conditions climatiques, géographiques et économiques et ont observé la saisonnalité de la PE avec l'augmentation du risque chez des femmes dont la date de conception^{32,34,41} se trouve pendant les mois chauds ou la date d'accouchement en hiver^{36,48-52}.

En raison de la durée d'une grossesse, il existe une forte corrélation inverse entre les conditions météorologiques à la conception et à la naissance, ce qui explique la cohérence entre la prévalence plus élevée de la PE chez des femmes ayant une date de conception au printemps ou en été ; donc la date d'accouchement en automne ou en hiver.

Par ailleurs, les chercheurs ont observé non seulement la relation entre l'augmentation du risque et la conception pendant les mois chauds de l'année mais aussi montré que la saisonnalité de la PE est plus liée à la date de conception qu'à la date de naissance^{32,34}. Ces résultats ont apporté les explications plus cohérentes avec la physiopathologie du syndrome.^{32,34,41}

En Europe, la première grande étude épidémiologique observationnelle a été réalisée sur 10659 femmes nullipares entre 1987 à 1993 en Suède par Ros *et al.*¹² et ont trouvé la prévalence de PE à 5.2% avec un risque le plus faible chez les femmes ayant accouché en été (OR ajusté = 0,69 ; 95 % IC [0,54-0,88] comparé à l'accouchement en hiver). À partir d'un registre nationale de 1869388 femmes Norvégiennes entre 1976 à 1998, Magnus *et al.*³¹ ont trouvé la prévalence de PE à 2,77 % avec une prévalence la plus faible chez les femmes ayant accouché en août (2,46 %) et la plus élevée en dé-

cembre (3,08 %).

Tepoel *et al.*⁴⁴ dans une méta-analyse de 16 études (11 réalisées en régions non-tropicales et 5 en régions tropicales), ont montré qu'au moment de l'accouchement, le taux de PE est plus élevé en hiver quand le temps est froid chez des femmes situées en région non-tropicale ou en saison des pluies chez des femmes habitant en région tropicale quand le temps est froid et humide.

En sélectionnant les grossesses uniques des femmes primipares, Philippon *et al.*³² ont trouvé 142 (1,8 %) cas de PE parmi 7904 femmes de la ville de Vermont (latitude, 44,5°N), accouchées entre 1995 et 2003 et un risque plus élevé pour des conceptions en été comparé au printemps (OR ajusté = 1,7 ; 95 % IC [1,06 - 2,75]) pendant que Rudra *et al.*⁴¹ ont trouvé 6688 cas (6,4 %) parmi 424732 femmes ayant vécu et accouché à l'état de Washington (45,5°N) entre 1987 et 2001 avec un risque de la PE plus élevé pour des grossesses conçues entre mai et août comparés à des conceptions en janvier (OR = 1,19 ; 95 % IC [1,04 - 1,35] pour des conceptions en juillet et OR = 1,14 ; 95 % IC [1,01 - 1,30] pour des conceptions en août).

Algert *et al.*³⁴ ont étudié 424,732 les grossesses uniques des femmes ayant vécu et accouché à New South Wales, Australie (Hémisphère Sud, 34°N) entre 2000 à 2005, et mis en avant que la moyenne du taux de la PE est plus élevée pour des conceptions au printemps (8,9 %) et plus basse en automne (7,3 %).

Récemment, les résultats d'une méta-analyse de Beltran *et al.*⁴⁵ ont montré l'évolution positive de ce risque du mois le plus froid au mois le plus chaud selon la date de conception ; et du mois le plus chaud au mois le plus froid selon la date d'accouchement.

Les deux formes précoce et tardive de la PE sont considérées comme deux maladies différentes et la plupart de PE précoce évoluent vers une PE sévère^{3,9,14}. Cependant il n'y a aucune étude qui a comparé les influences des facteurs météorologiques sur ces deux formes. Seules deux études ont observé séparément la saisonnalité de la PE sévère et précoce : 1) Rudra *et al.*⁴¹ ont trouvé une réduction de la PE sévère chez des mères ayant accouché en été mais n'ont pas montré de différence significative entre le risque de la PE sévère et les saisons de conception ; 2) Algert *et al.*³⁴ ont observé une corrélation positive entre la moyenne du taux de la PE précoce et l'énergie solaire durant un mois après la date de conception.

Notre projet a étudié uniquement la PE sévère, et a montré que la fenêtre d'exposition la plus influente était différente selon la PE précoce (un mois après la conception) et tardive (6-7 semaines après la conception).

2. Impacts des facteurs météorologiques

Faute de données dans la littérature, il est difficile de comparer nos conclusions sur l'impact des facteurs météorologiques et les résultats publiés dans la littérature. La plupart des études publiées ont relié le lien indirect entre des paramètres météorologiques et la PE après avoir montré la saisonnalité de ce syndrome. Il y avait seulement deux études observant directement des impacts météorologiques. Des chercheurs Australiens cités ci-dessus³⁴, ont montré une corrélation positive mais non significative ($p\text{-value} = 0,09$) entre une augmentation du risque de la PE précoce et l'énergie solaire un mois après la conception. La deuxième étude a trouvé une relation significative entre le risque de la PE et l'augmentation du vent ou la variation de température et d'humidité sur une fenêtre de 3 jours avant la date d'accouchement de femmes ayant vécu dans le désert du Sahara et l'Arabie Saoudite³⁷.

Nos résultats traitant de l'augmentation de l'énergie solaire après la conception semblent comparables avec ceux de ces études bien qu'elles ont été réalisées dans des régions ayant des conditions climatiques particulières et complètement différentes des pays tempérés comme la France.

Quant à l'influence du vent sur le risque, l'identification de la fenêtre la plus influente entre 6-7 semaines apparaît cohérente avec celle du paramètre le plus influent, une force du vent entre 5-8 semaines. Il est normal de voir une différence d'impact entre la durée d'exposition nécessaire d'une condition météorologique et celle d'un paramètre puisqu'il y a une différence entre la nature du vent et d'une condition météorologique dominée par le vent. Bien que la condition météorologique soit dominée par le vent, elle est formée par l'ensemble des autres paramètres.

Par ailleurs, nos résultats paraissent robustes après avoir augmenté les effectifs, la durée d'étude (donc la variation climatique) et varié les méthodes statistiques principales. Notre observation sont identiques à partir de l'étude de 63633 femmes ayant accouché entre 2008-2011 en utilisant les modèles hiérarchiques log-log complémentaire et l'étude de 102909 femmes ayant accouché entre 2008-2013 en appliquant les modèles de Cox à risques proportionnels et stratifiés par la saison de conception.²³⁸

3. Taux de pré-éclampsie sévère

Selon les études, l'incidence varie de 0,4 % à 2,5 % pour la PE sévère^{71,101,103} et entre 0,4 % à 0,9 % pour la PE sévère et précoce^{9,12,14,113}.

Le taux observé de la PE sévère à 0,8 % dans notre population de femmes ayant des grossesses uniques, est comparable aux résultats des études européennes et américaines. Chez des femmes primipares avec des grossesses uniques, le même taux de PE sévère à 0,9 % (693 / 424732), a été trouvé aux États-Unis par Rudra *et al.*⁴¹ et au Danemark (7016 / 796915) par Lykke *et al.*³⁰⁰. Une autre étude au

Danemark, après l'inclusion de femmes multipares et multipares avec des grossesses uniques ou multiples, Catov *et al.*¹⁴ a trouvé un taux de PE sévère à 0,6 % (426 / 70924) chez des femmes ayant accouché entre 1997 et 2003. Il est important de noter que l'état de Washington, le Danemark et les Yvelines ont le même climat tempéré où les 4 saisons sont bien distinguées par la variation des paramètres solaires et de températures⁵⁴.

Définie par un accouchement avant 34 SA pour la PE précoce, parmi des femmes ayant des grossesses uniques nous avons trouvé un taux de 0,6 % des PE sévère et précoce ; Algert *et al.*³⁴, sans avoir distingué la PE sévère et modérée, ont trouvé le taux de 0,3 % de PE précoce (1339 / 424732) chez des femmes Australiennes. Catov *et al.*¹⁴ ont observé 0,4 % (288/70924) des femmes danoises ayant une PE sévère et accouché avant 37 SA. Ces différences peuvent être expliquées par le biais de sélection (grossesse unique ou multiple ; primipares ou multipares...), la définition et la différentes ethniques des femmes enceintes.^{3,14,34}

4. Facteurs de risque

Nos résultats sur les facteurs de risques maternels sont cohérents avec l'ensemble des précédentes études^{3-5,32,34,300}.

Nous avons montré que le risque de la PE sévère est lié à une augmentation de l'âge maternelle aussi un risque plus élevé chez des mères âgées de plus de 35 ans par rapport à l'âge maternelle entre 20 à 34 ans^{4,5,165}

Le risque est plus élevé chez des mères ayant un statut professionnel plus bas (col-bleu)^{30,67,103} ou un niveau d'étude très bas (niveau d'étude primaire ou inférieur)^{12,301}, chez des mères primipares^{3,4,12}, diabétiques avant ou pendant la grossesse^{76,153,302}, des mères ayant un ou plusieurs antécédent(s) d'accouchement prématuré ou par césarienne^{89,116,118}.

Si l'ensemble des études n'ont montré aucun effet de l'alcool avant et/ou durant la grossesse sur la PE²²¹, il y a des conclusions discordantes sur le lien tabac-PE. Certaines études ont montré l'effet protecteur du tabac^{209,217,218} pendant que d'autres^{12,218,219}, comme la nôtre, n'ont pas trouvé de lien entre la consommation du tabac chez des mères avant ou pendant leurs grossesse et la survenue d'une PE. Il est à noter que la consommation du tabac n'était pas différente entre les saisons durant notre étude, elle ne pouvait donc pas être un facteur de confusion qui perturbe la relation saison-PE sévère. Par ailleurs, si la consommation du tabac pouvait être liée au niveau d'étude ou au statut socio-économique dans certaines populations^{95,209,216,252}, elle n'a été liée à aucun de ces facteurs dans notre étude (ni avec des variables au niveau individuel tel que le niveau d'étude de la mère, mère avec un travail de type col-bleu ; ni avec des variables au niveau de la communauté : médiane du revenu par

ménage de la commune, pourcentage des habitants ayant un travail de type col-bleu, étant au chômage ou de famille isolée). Cependant, malgré l'obtention des mêmes résultats à partir des données disponibles et imputées, nous devons prendre des précautions avant de confirmer l'effet du tabac sur la PE sévère en raison de la qualité d'enregistrement de cette variable. Le taux de données manquantes est à 19 % pour toute la population, 19 % pour le groupe de référence et 15 % pour le groupe ayant une PE sévère. La variable « *Consommation du tabac durant la grossesse* » était remplie dans MYPA par des professionnelles de la santé durant des visites médicales au cours de la grossesse. Elle a été complétée jusqu'à une semaine après l'accouchement.

La date d'enregistrement de cette information n'était pas notée. Il est possible que la déclaration sur la consommation du tabac devienne très délicate voir modifiable pour la plupart des femmes fumeuses après avoir pris connaissances des effets indésirables du tabagisme pour son futur enfant et pour elle-même. Ces problèmes n'ont pas seulement été rencontrés dans notre travail mais aussi dans la plupart des études observationnelles publiées^{12,209,217-219}. Nous souhaitons des études contrôlées avec d'autres modes d'enregistrement sur le tabac avant et durant la grossesse afin de pouvoir confirmer plus solidement le lien tabac-PE.

5. Complications

Nous avons montré, en cohérence avec les études antérieures réalisées dans d'autres contextes^{3,258,303,304}, le même pourcentage très élevé du petit poids pour l'âge gestationnel³⁰⁴, du tout petit poids de naissance³⁰³, de la mortalité fœtale²⁵⁸, de la grande prématurité chez des enfants nés des mères pré-éclampsiques sévères.

Nous avons observé une déclaration des grossesses pathologiques pour 100 % des femmes pré-éclampsiques et un pourcentage plus élevé de leur suivi dans des maternités de niveaux 3 et par le centre de Protection Maternelle et Infantile situé dans chaque commune.

V. Explication sur les impacts environnementaux

1. Exposition au début de la grossesse

De nombreux résultats obtenus de recherches biologiques et épidémiologiques convaincantes proposent des hypothèses sur les relations entre la survenue d'une PE et des influences météorologiques **au début de la grossesse**.

Une diminution considérable du volume plasmatique^{3-5,74,233}, et du flux sanguin dans la chambre inter-villeuse, une hypoxie placentaire et un stress oxydant induisant un dysfonctionnement généralisé du

syncytiotrophoblaste ont été découverts avant 12 SA chez des mères qui ont développé la PE à partir de 20 SA^{3-5,74,267}. Une diminution de la concentration de la mélatonine perturbe la fonction placentaire, associée à la PE et spécialement à la PE précoce^{305,306}. Des résultats synthétisés d'une revue de la littérature (1816 articles) ont montré que le risque de la PE était associé à l'apparition d'infections des voies urinaires au premier trimestre¹⁶⁵. L'augmentation de la fréquence cardiaque et de l'indice de choc³⁰⁷ en particulier ou des maladies cardiovasculaires en général ont été trouvés au début de la grossesse chez des femmes pré-éclampsiques^{3-5,14,74,111,233,307}. Quant à la pollution atmosphérique, seul le monoxyde de carbone pour une durée de 7 mois autour du mois de conception était positivement associé à l'augmentation du taux de PE²⁴⁸.

Des études fondées sur des relations santé-environnement ont montré que les signes biologiques, cliniques cités ci-dessus ont été liés à la saison d'été et/ou l'augmentation de la température^{4,32,34,165,248,307-310}. Des taux plus élevés d'infections des voies urinaires ont été observés durant les mois chauds en Europe²⁴¹. L'augmentation de la fréquence cardiaque et de l'indice de choc ont été associés positivement à la température minimale en été³⁰⁷. L'exposition au soleil peut également provoquer des variations dans la concentration de la mélatonine, un facteur associé à la pré-éclampsie^{34,310}. De fortes corrélations entre les facteurs climatiques et polluants sont décrites dans la littérature comme par exemple la concentration du monoxyde de carbone augmente en été ou durant le temps chaud et sec mais diminue lorsque les précipitations deviennent élevées ou durant un temps pluvieux^{248,311,312}.

2. Paramètre le plus influent sur le risque

Métoki *et al.*³⁰⁷, dans une étude récente réalisée chez des grossesses normales ont montré que la fréquence cardiaque et l'indice de choc ont été corrélés positivement avec l'augmentation de la température minimale en été selon la date de conception. Dans la première partie de cette thèse, parmi les 4 paramètres météorologiques mesurés à 2 fenêtres d'exposition, l'effet le plus fort a été également trouvé pour la température minimale mesurée sur 30 jours à compter de la date de conception. Cependant, les valeurs d'AIC obtenues de deux modèles ajustés sur la température minimale mesurée sur 30 jours et 90 jours sont très proches ; nos analyses n'ont pas contrôlé la variation saisonnière des certaines covariables perturbant la relation météo- PE, et limités quant aux choix des 4 paramètres.

En prenant compte des limitations dans le choix des paramètres météorologiques et dans les applications des méthodes statistiques, nous avons amélioré le plan d'analyses statistiques dans la deuxième partie de cette thèse. Parmi les 21 fenêtres d'exposition de 4 semaines et 23 fenêtres de 2 semaines durant la période entre 4 semaines avant et 20 semaines après la date de conception, nos résultats permettent de conclure avec une cohérence sur l'impact d'une force du vent sur la PE sévère : parmi les 3 conditions météorologiques les plus remarquées en Yvelines, la condition dominée par une force de

vent durant 2 semaines (6-7 semaines) était identifiée comme la condition la plus influente ainsi que parmi les 14 paramètres météorologiques étudiées durant cette fenêtre, la vitesse du vent maximal était le paramètre le plus influent.

Au point de vue de la santé et aussi de l'environnement, il y a de bonnes raisons de croire que parmi des paramètres météorologiques, le vent est un facteur indépendant qui influence le plus sur le risque de la PE et qu'une force du vent peut réduire le risque.

Les résultats précédents ainsi ceux de notre étude ont montré que la variation saisonnière était très forte pour la température et très faible pour le vent. Il est évident qu'après la stratification sur la saison, les effets du vent sont devenus plus forts que ceux de la température. En suivant des explications physiologiques, le vent modifie la température ressentie et donc influence directement sur la performance physique chez l'homme. La température ressentie (ou effets de la température sur le corps humaine ou sensation de froid due au vent) est la température qui permet de savoir ce que ressent la peau exposée aux effets combinés de la température de l'air et du vent. Lorsque la température est suffisamment élevée, les mouvements d'air formé par le vent, augmentent la perte de chaleur à mesure que la couche d'air chaude autour de l'organisme est remplacée par de l'air plus frais. La chaleur, la transpiration et l'évaporation forme de l'air humide autour de la personne mais en exposant au vent, le courant d'air chasse cet air humidifié et apporte de l'air plus sec, favorisant l'évaporation et donc le refroidissement.^{45,54,256}

En plus, la vitesse du vent joue un rôle fondamental dans la dilution de la pollution et surtout la force du vent permet d'en disperser³¹¹.

Si les mois chauds avec une température plus élevée d'une année^{34,41,175,313} et la pollution^{311,312} sont connus comme des facteurs de risque de PE, le vent favorise le refroidissement, dilue la pollution et donc protège des femmes enceintes contre le risque de développer une PE.

3. Fenêtre la plus influente sur le risque

En rapportant les relations météo-PE sévère, nos résultats ont confirmé que ces relations dépendaient étroitement de l'âge gestationnel et que les facteurs météorologiques entre 6 et 7 semaines après la date de conception influencent les plus le risque.

Ces résultats sont compatibles non seulement avec les hypothèses concernant le changement physiologique particulier de la mère durant sa grossesse³¹⁴ et l'origine placentaire de PE^{3-5,267,314} mais aussi avec les conclusions sur les relations entre la PE et des facteurs environnementaux^{32,34,41,175,312}.

La période embryonnaire comprise entre 6-7 semaines est bien connue comme une période très sensible pour une grossesse puisque tous les organes de la mère doivent s'adapter aux changements physiologiques et de la fonction placentaire de la grossesse.³¹⁴

Durant cette même période, Jauniaux *et al.*²⁶⁷ ont montré qu'un stress oxydant induisant un dysfonctionnement généralisé du syncytiotrophoblaste était observé plus fréquemment dans le groupe des patients ayant une PE que dans le groupe contrôle. Plusieurs études ont également montré que cette période présentait une excellente opportunité pour découvrir des signes précoces de la maladie.^{3-5,267,314}

Par ailleurs, la PE semble plus liée à la saison de conception qu'à la saison de naissance.^{32,34,41,175}

4. Durée nécessaire de la fenêtre d'exposition

Dans notre travail, les premiers résultats ont montré que les impacts des facteurs météorologiques pour une durée de 30 jours étaient plus importants que de 90 jours. Les deuxièmes ont confirmé que les impacts étaient encore plus importants pour des fenêtres de 2 semaines que de 4 semaines. Par ailleurs, nous avons observé des variations assez importantes du risque de la PE sévère selon les fenêtres de 2 semaines. Il est à conclure que l'exposition pour une durée de 2 semaines est suffisante pour que des facteurs météorologiques influencent significativement le risque de la PE. Cette conclusion semble cohérente avec des explications physiopathologies de la maladie. Il suffit qu'un flux sanguin soit modifié durant 2 semaines pour perturber la perfusion placentaire conduisant à la PE^{4,233,267}. En plus, la demi-vie de la vitamine D dans la circulation est d'environ 2 semaines²⁵³, le déficit de cette vitamine relié étroitement aux paramètres solaires, est connu comme un facteur de risque du syndrome^{34,42,166}.

5. Conclusions discordantes dans la littérature

Les impacts des facteurs saisonniers au moment de la conception et au moment de la naissance ont tous été évalués mais le lien météo-PE n'est qu'une suggestion au travers de la variation saisonnière de ce syndrome. Par exemple, des résultats ont montré l'augmentation du risque pour les grossesses conçues durant les mois chauds (printemps ou été) quand la température est la plus élevée^{32,34,41} et pour des accouchements durant les mois froids (automne ou hiver) quand la température est la plus basse^{31,32,44,235}.

L'augmentation du risque pour la conception durant les mois chauds et pour l'accouchement durant les mois froids semble cohérente et peut être expliquée par la durée d'une grossesse. Il est évident que pour une grossesse conçue en juin d'une année, l'accouchement sera prévu pour le mois de janvier ou février de l'année suivante... En revanche, comment peut-on expliquer le mécanisme des influences

d'une manière inverse de la température, de l'énergie solaire ou du vent... sur l'augmentation du risque ? En générale, la température et l'énergie solaire sont plus élevées en été et plus basses en hiver contrairement au vent qui est plus fort en automne et hiver qu'en été. Pourquoi un paramètre météorologique, par exemple une température élevée ou une force du vent, peut-elle à la fois augmenter et réduire le risque ?

Dans notre population, en septembre le taux de la PE sévère est le plus bas selon la date de conception et de naissance, mais le plus élevé selon la fenêtre la plus influente. Dans l'étude américaine, Phillips *et al.*³², ont trouvé une baisse du risque chez les grossesses conçus en juillet ou en septembre, mais ils n'ont pas publié les analyses descriptives du risque selon la date de naissance. Nous avons aussi observé une baisse du taux en juillet selon les différents calendriers (la date de conception, la fenêtre la plus influente ou la date de naissance), spécialement à la 2^{ième} quinzaine du mois de juillet selon la fenêtre la plus influente quand le temps est le plus chaud, le plus sec et assez venteux de l'année. Cette baisse ne pouvait pas s'expliquer seulement par des facteurs météorologiques mais suscite des hypothèses sur d'autres facteurs de risques pouvant être liés à la saison et souligne l'importance du moment des mesures d'expositions. Comme par exemple, une baisse du taux de la PE en juillet serait due à la baisse des grossesses car un taux élevé de grande prématurité a été observé avant ce mois.

Les difficultés dans les recherches causales des impacts météorologiques ne peuvent qu'être expliquées par la méconnaissance sur l'origine de la PE. Aussi, à cause de l'incertitude sur la physiopathologie du syndrome, plusieurs études ont essayé de trouver des explications sur le lien climat-PE au travers des connaissances sur la saisonnalité des autres maladies notamment certaines maladies cardiovasculaires, l'éclampsie et l'hypertension gravidique... puisque la PE a des manifestations cliniques communes à ces maladies.^{31,32,44,235}

Le premier exemple est une étude de l'impact des facteurs météorologiques sur l'éclampsie. Alderman *et al.*³⁰ ont suggéré une relation entre l'éclampsie et la baisse de la température en s'appuyant sur les résultats qui ont montré qu'une réduction de la température en hiver pouvait entraîner un déficit de la prostaglandine E et 12. Ce déficit est présent chez des femmes pré-éclamptiques et est connu comme un facteur de risque de vasospasme cérébral et des convulsions^{30,31,137}, une des complications les plus graves de la PE. Les résultats de leur étude ont montré un lien non-significatif entre la baisse de la température et l'augmentation du risque.

Phillips *et al.*³² ont ensuite, proposé une hypothèse sur une augmentation du risque et la température en été en se basant sur des études qui ont montré l'expansion du volume plasmatique durant les mois chauds et une contraction du volume durant les mois froids chez l'homme. La réduction du volume plasmatique est constatée chez des femmes pré-éclamptiques et cela s'explique par une expansion

potentielle du volume sanguin à cause de l'augmentation des températures en été qui s'est superposé à une réduction du volume plasmatique durant l'hiver.

À partir des résultats sur l'augmentation du risque chez des femmes présentant un déficit de la vitamine D, Algert *et al.*³⁴ ont formé une autre hypothèse sur la relation entre la PE et une réduction de l'énergie solaire en hiver. Leurs recherches ont abouti à des conclusions sur l'augmentation du risque lié au printemps, à l'été et à l'augmentation de l'énergie solaire. Cependant leurs conclusions sont discordantes par rapport à leur hypothèse.

Pourtant, le mécanisme de la PE, l'éclampsie, l'hypertension gravidique et les maladies cardiovasculaires ne sont pas les mêmes. Par ailleurs, de nombreux résultats d'études plus récentes ont montré que les manifestations cliniques après 20 SA sont des maladies systémiques maternelles pouvant refléter les derniers stades de stratégies fœtaux et maternels pour compenser une mauvaise perfusion placentaire qui existait dès le début de la grossesse^{3-5,267}. Il paraît évident de voir maintenant que les mécanismes sont différents entre l'impact des facteurs météorologiques au début et à la fin de la grossesse car des impacts possibles au moment de l'accouchement ne peuvent pas causer la maladie existant déjà bien avant 20 SA, mais pourrait accélérer des complications de la PE. Dans ce cas, les facteurs de risques de PE y compris les impacts environnementaux doivent être mesurés au début de la grossesse et précisément au moment où la maladie commence à s'installer car les impacts varient aussi selon les fenêtres d'exposition pour une durée de 2 semaines. Aussi, le mécanisme des impacts doit être expliqué par des pathologies et des indices biologiques découverts avant 20 SA chez des femmes pré-éclamptiques. Les explications sur les impacts des facteurs de risque deviendront cohérentes grâce à la connaissance certaine sur la physiopathologie de la maladie.

VI. Limitation et solution

1. Difficultés de conclure les impacts sur la PE précoce

Le registre MYPA permet l'identification exhaustive des grossesses et des informations concernant les habitants d'un territoire géographique et évite les biais de sélection liés aux études de recrutement hospitalier. Le taux d'exhaustivité est plus 99 %²⁵⁷. Cependant, MYPA n'a pas été construit spécialement pour ce travail de thèse. Seules les grossesses ayant un âge gestationnel à partir de 22 SA y ont été enregistré. À cause de l'indisponibilité des informations sur les grossesses interrompues avant 22 SA et la difficulté de diagnostiquer la PE avant 20 SA, il est impossible de vérifier les hypothèses sur les impacts environnementaux très forts tout au début de la grossesse pouvant favoriser le développement de la PE sévère et conduisant à l'arrêt de grossesse.

Nos analyses en sous-groupe selon la PE précoce et tardive tendent à vérifier les différences des impacts entre ces deux formes de la maladie mais les résultats obtenus ne permettent pas encore de conclure avec prudence sur les influences des facteurs météorologiques sur la PE précoce.

2. Données indisponibles

2.1. Données MYPA

Dans MYPA, des données manquantes ont été constatées pour plusieurs variables (**Table 6**). Beaucoup d'informations essentielles permettant d'étudier plus précisément la pré-éclampsie ne sont pas disponibles comme la date de diagnostic, les mesures de la tension artérielle, les dosages des protéinuries, de la vitamine D.... De nombreux facteurs de risques potentiels de la PE (l'intervalle entre les grossesses d'une mère^{9,64,116-119}, la durée de cohabitation avec le père de l'enfant avant la grossesse^{229,231}, l'antécédent personnel ou familial de la PE^{88,119,131,132}...) n'y sont pas non plus enregistrés. Il est plus difficile d'étudier les impacts des facteurs météorologiques sans avoir des informations sur le temps passé à l'extérieur, ni une précision sur le lieu de travail de la femme avant ou pendant sa grossesse. Il est à noter qu'en cas de grossesse spontanée, la plupart des femmes ignorent leur grossesse avant 4 semaines après la date de conception. En plus, un déplacement professionnel et personnel (comme partir en vacances) n'est pas interdit en général pendant la grossesse.

Nous avons examiné soigneusement les variables incomplètes puis appliqué la méthode d'imputation multiple pour limiter au maximum leurs impacts.

Quant à l'absence totale des informations, nous avons séparé dans un groupe de variables qui ne sont quasiment pas influencé par les facteurs environnementaux (antécédente obstétriques, durée de cohabitation avec le père d'enfant avant la grossesse) et un groupe ayant des variables qui ont une relation étroite avec les facteurs saisonniers (le dosage de la vitamine D, l'infection urinaire, la pollution), ou qui peuvent modifier l'estimation sur l'exposition individuelle (le temps passé à l'extérieur, le lieu de travail de la mère).

L'objectif de ce travail est d'examiner la relation de dépendance entre la PE et les facteurs climatiques. Il est donc évident que sans construction d'un plan d'analyse statistique adapté, la saisonnalité des covariables absentes aurait pu perturber la relation. Il convient de vérifier chaque absence le plus précisément possible.

En abordant la vitamine D, de nombreuses études ont montré le risque de la PE plus élevé chez des mères ayant un faible taux de vitamine D. Cependant, nous avons, en regardant de plus près, découvert que la plupart d'entre eux ont étudié des mesures du dosage à la fin de la grossesse¹⁷¹⁻¹⁷⁴. Dans une récente étude focalisée sur la saison de naissance, des collègues Allemands ont montré que la PE et

aussi le statut en vitamine D ont été significativement influencés par des facteurs saisonniers. Par contre, l'enzyme 24-hydroxylase et l'enzyme 1-alpha-hydroxylase participant à la synthèse de la vitamine D, n'ont pas eu de lien avec la PE ni ont été influencée par la saison²¹. Plusieurs études qui ont mesuré le statut en vitamine D pendant le 1^{er} trimestre et n'ont pas trouvé d'impact de son déficit ni d'un plus faible dosage sur la PE¹⁶⁷⁻¹⁷⁰. Prenons comme exemple une autre étude de collègues Allemands dont les résultats ont confirmé que le déficit de la vitamine D mesuré entre 5 SA à 12 SA n'a pas été associé au risque de la PE³¹⁵.

Quant au manque d'information sur le budget espace-temps de la mère (notamment son déplacement et son lieu de travail), nous avons essayé de résoudre leurs absences par des explications au travers d'autres variables et de l'étude sur les situations socio-économiques et environnementales concernant nos sujets d'intérêt, des femmes des Yvelines puis par des analyses de sensibilité.

Il est possible que les erreurs d'estimation de l'exposition au niveau individuel dans notre étude soient relativement faibles car la plupart des habitants des Yvelines travaillent dans le département (60 %) et quasiment tous (99,9 %) travaillent dans la région d'Île-de-France. Il est à noter que le département des Yvelines est une partie de la région d'Île-de-France. Selon Météo-France, des départements d'Île-de-France partagent en principe une seule condition météorologique. L'estimation d'exposition n'aurait pas de grands écarts entre les femmes travaillant dans les Yvelines et dans d'autres départements d'Île-de-France. En sachant que nous n'avons trouvé aucune différence significative des mesures de la température, de l'ensoleillement entre les stations météorologiques ni entre les zones urbaines et rurales en Yvelines. Selon nos données fournies par l'INSEE, environ 40 % des habitants des Yvelines travaillent en dehors du département et 1 % des habitants travaillent à l'extérieur de la région Île-de-France. Nos études ont montré que la moyenne du pourcentage des habitants de la commune maternelle travaillant à l'extérieur du département et de la région était à 0,8 % et 40 %, respectivement. Nous avons constaté que les habitants ayant les lieux de travail à l'extérieur de l'Île-de-France résident dans des communes très rurales (moins de 200 habitants / km²) et se situant au sud-ouest et au nord-ouest des Yvelines et sont à la frontière avec deux régions Centre-Val de Loire et Haute-Normandie. Si un risque plus élevé de la PE est lié à l'augmentation de la température ou de l'ensoleillement alors que les zones rurales protègent les femmes de ces facteurs de risques, nous en avons déduit que de possibles erreurs dans l'estimation d'exposition des femmes travaillant en dehors des Yvelines sont mineures et ne peuvent pas inverser nos résultats. Ces explications ont été confirmées par des relations inchangeables entre la PE et la température minimale obtenues des analyses de sensibilité où nous avons exclu respectivement des communes ayant plus de 50 % puis de 75 % des habitants travaillant à l'extérieur des Yvelines.

Le même chemin de raisonnement a été utilisé pour l'absence d'informations sur le temps passé à l'extérieur par la mère avant et durant la grossesse. Cependant, selon INSEE, plus de 66 % des franciliens (habitants de l'Île-de-France) partent en vacances l'été (en Juillet et/ou en Août). Il n'y a aucune contre-indication à partir en vacances pour des femmes enceintes surtout quand elles pourraient encore ignorer leur grossesse durant le premier mois suivant la date de conception. Même pour une femme en attente de grossesse, le test permettant confirmer son état gravidique sera suffisamment efficace seulement un mois après la date de dernière règle par le dosage de l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG). Nous avons exclu les grossesses conçues en Juillet et en Août dans les analyses de sensibilité et avons trouvé que le risque de la PE a été plus faible mais toujours significatif lors de l'augmentation de la température minimale par rapport à l'estimation du risque obtenu de l'analyse principale. Nos résultats sont suffisamment robustes pour confirmer une relation significative entre la survenue d'une PE et l'augmentation des températures ou des paramètres solaires à l'extérieur.

Possédant plus de 30 % de grands espaces verts (forêts et champs), les Yvelines sont connues comme le département le plus « vert » de la région Île-de-France. Selon Airparif, les moyennes annuelles de différents polluants du département (polluants liés essentiellement au trafic routier) sont inférieures à la moyenne de l'ensemble des stations de l'agglomération Île-de-France. Les impacts des facteurs polluants atmosphériques ne pourraient pas modifier considérablement la relation entre les facteurs météorologiques et la PE.

Par ailleurs, nous avons utilisé une analyse stratifiée sur la saison pour résoudre les problèmes dus à l'absence complète de l'ensemble des facteurs variant selon la saison qui peuvent perturber la relation entre les facteurs météorologiques et la PE. Nos résultats permettent de confirmer l'impact des facteurs météorologiques sur la survenue d'une PE avec toute précaution.

La PE sévère, la PE modérée et l'hypertension gravidiques ont plusieurs points communs sur le plan clinique mais différent selon leur mécanisme physiopathologique. Cependant, les mauvais codages ne nous permettent pas de comparer les impacts des facteurs météorologiques et saisonniers sur chacune de ces maladies. Par contre, l'inclusion de la PE modérée et l'hypertension gravidique dans le groupe de référence ne peut inverser nos résultats mais réduit la force des relations entre la PE sévère et les facteurs de risques étudiés.

2.2. Données environnementales

Dans la 2^{ème} partie de la thèse, 14 paramètres météorologiques en moyenne journalière ont été inclus pour déterminer les conditions météorologiques existantes en Yvelines durant l'étude. Cependant, il manque d'autres paramètres pouvant renforcer nos résultats comme la durée des vitesses et la direction

du vent, l'occurrence d'orage, le rayonnement solaire direct (les rayons UV du Soleil) et diffus (rayons qui provenant de l'atmosphère) ou la température du point de rosée...

Il est peu probable que l'inclusion d'autres paramètres pourrait changer nos résultats sur la relation météo-PE sévère car elle est confirmée à la fois par les impacts des paramètres météorologiques synthétiques et d'origine sur la maladie. Cependant, l'augmentation des paramètres peut affiner des résultats obtenus de la procédure de classification par la répartition des paramètres dans chaque classe, la distinction de leur caractéristique et aussi la détermination du paramètre le plus représentatif.

La prolongation de la durée et l'élargissement des zones géographiques de l'étude sur des effets météorologiques sont primordiaux. La durée de 6 ans semble courte pour ce type d'étude sur un événement si rare et si aiguë comme la PE sévère. Ce qui rend la difficulté de mettre en évidence les impacts d'autres paramètres météorologiques comme la pression atmosphérique. Même si l'association entre ce paramètre et la PE sévère n'est pas statistiquement significative et plus faible par rapport aux autres paramètres (ratio d'évidence = 53,6 %), elle présente l'estimation de Hasard Ratio la plus élevée (HR ajusté = 1,3 ; 95 % IC [0,93 - 1,90]) (**Figure 24** et **Table 30**). Par contre, l'association est cohérente avec l'impact négatif de la condition météorologique venteuse sur la maladie car la « *Vitesse du vent maximale instantanée* » journalière (**Table 12**) et la condition météorologique dominée par le vent sur 2 semaines (**Table 15**) étaient négativement les plus corrélées à la pression atmosphérique.

Par ailleurs, la littérature a rapporté les relations entre la PE et certains facteurs de risques dépendant de l'exposition au soleil (déficit de la vitamine D, diminution du taux de mélatonine circulante). L'exposition aux facteurs climatiques et la plus part des paramètres météorologiques varient selon la journée ou la nuit. Néanmoins, nous n'avons pas disposé des données mesurées avec une heure précise pour étudier leurs impacts selon le cycle nyctéméral.

Quant à la pollution atmosphérique, les données sont disponibles (fournies par Airparif), mais nous n'avons pas pu les inclure dans l'étude faute d'outils permettant de les traiter avec précision en particulier les distances entre les stations et le domicile, entre les stations et le lieu de travail de la femme. MYPA dispose uniquement du code INSEE de la commune de domicile durant la grossesse. L'estimation des polluant pour un individu a besoin d'informations plus fines que la commune car la plupart des études ont montré les différences considérables des mesures des polluants entre les stations proches contrairement aux différences non-significatives entre les stations météorologiques en Yvelines.^{248,292,312}

Les polluants à l'intérieur ne sont pas disponibles dans la zone d'étude.

3. Petite zone géographique

Les résultats précédents ont montré que la saisonnalité de PE varie selon les conditions climatiques (tropical, non-tropical, désert...) ^{32-34,38,40,50}. Il est évident que la condition géographique (rural / urbain, taux de l'espaces vertes), socio-économique (statut professionnel, condition de travail...) modifie l'exposition des femmes aux facteurs météorologiques. Cependant notre travail est limité à l'intérieur du département des Yvelines. Cette limitation ne nous permet pas d'avoir de résultats plus intéressants sur la relation météo-PE en prenant en compte les variations de ces conditions. Par contre, la limitation du territoire nous permet de travailler dans un environnement relativement homogène. Les femmes enceintes (et tous les habitants) bénéficient d'un même système de soins et administratif. Les conditions climatiques et socio-économiques ont beaucoup moins d'écart au niveau départemental que régional ou national...

Il n'y avait pas de différence entre les rapports de vraisemblance et les coefficients des covariables obtenus d'un modèle stratifié sur la commune et d'un modèle sans stratification dans nos analyses statistiques. L'harmonisation relative des conditions socio-économiques des Yvelines a été bel et bien confirmée.

CHAPITRE 6 - CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce projet de thèse était une étude rétrospective construite à partir d'un registre prospectif des données maternelles au niveau régional, des mesures quotidiennes des données météorologiques de Météo-France et des enquêtes Revenus fiscaux et sociaux de l'INSEE.

Persistant après les analyses de sensibilité, nos résultats mettent en évidence des impacts significatifs des facteurs météorologiques et saisonniers sur la survenue d'une pré-éclampsie sévère en prenant en compte des facteurs de confusion.

L'identification de la fenêtre d'exposition la plus influente et sa durée nécessaire permet à la future recherche fondamentale de positionner plus précisément le moment d'apparition de la PE, de mieux connaître la physiopathologie du syndrome. Au retour, la certitude du mécanisme permet non seulement d'avancer dans la prévention, la réduction des complications mais aussi d'éviter la multiplication des tests statistiques dans la détermination des facteurs de risque de la maladie.

En attirant l'attention sur une augmentation significative de la pré-éclampsie notamment la PE sévère dans les pays industriels, en identifiant des déterminants de contexte locaux et en reliant ces résultats aux données météorologiques dans le contexte du changement climatique au niveau mondial, nos travaux présentent un intérêt important pour la santé publique.

Par ailleurs, suite à ce projet de thèse, notre équipe a obtenu un financement du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation d'Ile-de-France pour le projet MeteoFIV « *Influences des conditions environnementales sur les tentatives de Fécondation In Vitro et les grossesses induites* ». MeteoFIV se focalise principalement sur l'environnement péri-conceptionnel où le modèle FIV (Fécondation *In Vitro*) fournit des informations précises sur la date de conception permettant d'identifier avec beaucoup plus de précision la fenêtre de susceptibilité et le facteur responsable de la pré-éclampsie.

Enfin, les difficultés dans les recherches causales des impacts des facteurs environnementaux sur la PE est clairement due aux nombres très limités des études publiées ou il y a une manque importante d'investissement dans les applications des méthodes statistiques adéquates. Nous recommandons une nouvelle étude ayant une taille plus grande, un suivi plus long, une zone géographique plus large et plus variée où la variation de la date de conception et des paramètres météorologiques seraient étudiés selon le cycle nyctéméral et le type de jours (férié, weekend, ...) et nos résultats pourraient être vérifiés par d'autres méthodes statistiques.

BIBLIOGRAPHIES

1. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* **77**, 67–75 (2002).
2. Lain, K. Y. & Roberts, J. M. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **287**, 3183–3186 (2002).
3. Sibai, B., Dekker, G. & Kupferminc, M. Pre-eclampsia. *Lancet* **365**, 785–799 (2005).
4. Steegers, E. A. P., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J. & Pijnenborg, R. Pre-eclampsia. *Lancet* **376**, 631–644 (2010).
5. Uzan, J., Carbonnel, M., Piconne, O., Asmar, R. & Ayoubi, J.-M. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc. Health Risk Manag.* **7**, 467–474 (2011).
6. Repke, J. T. & Robinson, J. N. The prevention and management of pre-eclampsia and eclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* **62**, 1–9 (1998).
7. Barton, J. R., O'Brien, J. M., Bergauer, N. K., Jacques, D. L. & Sibai, B. M. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **184**, 979–983 (2001).
8. Tuffnell, D. J. *et al.* Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **112**, 875–880 (2005).
9. Hernández-Díaz, S., Toh, S. & Cnattingius, S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* **338**, b2255 (2009).
10. Ananth, C. V., Keyes, K. M. & Wapner, R. J. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* **347**, f6564 (2013).
11. Dahlström, B. L., Ellström Engh, M., Bukholm, G. & Øian, P. Changes in the prevalence of pre-eclampsia in Akershus County and the rest of Norway during the past 35 years. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **85**, 916–921 (2006).
12. Ros, H. S., Cnattingius, S. & Lipworth, L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am. J. Epidemiol.* **147**, 1062–1070 (1998).
13. Wallis, A. B., Saftlas, A. F., Hsia, J. & Atrash, H. K. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am. J. Hypertens.* **21**, 521–526 (2008).
14. Catov, J. M., Ness, R. B., Kip, K. E. & Olsen, J. Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. *Int. J. Epidemiol.* **36**, 412–419 (2007).
15. Sibai, B. M. *et al.* Prevention of Preeclampsia with Low-Dose Aspirin in Healthy, Nulliparous Pregnant Women. *N. Engl. J. Med.* **329**, 1213–1218 (1993).
16. Villar, J. *et al.* World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **116**, 780–788 (2009).

17. Roberge, S. *et al.* Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Perinatol.* **29**, 551–556 (2012).
18. Wang, Y. *et al.* Folic acid supplementation and dietary folate intake, and risk of preeclampsia. *Eur. J. Clin. Nutr.* (2015). doi:10.1038/ejcn.2014.295
19. Ward, K. Searching for genetic factors underlying pre-eclampsia: recent progress and persistent challenges. *Minerva Ginecol.* **60**, 399–419 (2008).
20. Liu, L., Zhang, M., Min, X. & Cai, L. Low Serum Levels of ABCA1, an ATP-Binding Cassette Transporter, Are Predictive of Preeclampsia. *Tohoku J. Exp. Med.* **236**, 89–95 (2015).
21. Lechtermann, C. *et al.* Maternal vitamin D status in preeclampsia: seasonal changes are not influenced by placental gene expression of vitamin D metabolizing enzymes. *PLoS One* **9**, e105558 (2014).
22. Abimanyu, B. The role of angiogenic factors in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* **4**, 246 (2014).
23. Mandò, C. *et al.* Maternal and fetal HLA-G 14 bp gene polymorphism in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restricted and normal pregnancies. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* 1–6 (2015). doi:10.3109/14767058.2015.1052398
24. Kobayashi, H. The Impact of Maternal-Fetal Genetic Conflict Situations on the Pathogenesis of Preeclampsia. *Biochem. Genet.* (2015). doi:10.1007/s10528-015-9684-y
25. Audibert, F. Screening for pre-eclampsia: the quest for the Holy Grail? *Lancet Lond. Engl.* **365**, 1367–1369 (2005).
26. Maged, A. M., ElNassery, N., Fouad, M., Abdelhafiz, A. & Al Mostafa, W. Third-trimester uterine artery Doppler measurement and maternal postpartum outcome among patients with severe pre-eclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* (2015). doi:10.1016/j.ijgo.2015.03.045
27. Ohkuchi, A. *et al.* A trio of risk factors for the onset of preeclampsia in the second and early third trimesters. *Pregnancy Hypertens.* **4**, 224–230 (2014).
28. Khaw, A., Kametas, N. A., Turan, O. M., Bamfo, J. E. A. K. & Nicolaides, K. H. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **115**, 369–376 (2008).
29. Alves, J. A. G., Silva, B. Y. da C., de Sousa, P. C. P., Maia, S. B. & Costa, F. da S. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. *Rev. Bras. Ginecol. E Obstetrícia Rev. Fed. Bras. Soc. Ginecol. E Obstetrícia* **35**, 357–362 (2013).
30. Alderman, B. W. *et al.* Weather and occurrence of eclampsia. *Int. J. Epidemiol.* **17**, 582–588 (1988).
31. Magnu, P. & Eskild, A. Seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **108**, 1116–1119 (2001).
32. Phillips, J. K., Bernstein, I. M., Mongeon, J. A. & Badger, G. J. Seasonal variation in preeclampsia based on timing of conception. *Obstet. Gynecol.* **104**, 1015–1020 (2004).

33. Magnus, P., Trogstad, L., Owe, K. M., Olsen, S. F. & Nystad, W. Recreational physical activity and the risk of preeclampsia: a prospective cohort of Norwegian women. *Am. J. Epidemiol.* **168**, 952–957 (2008).
34. Algert, C. S., Roberts, C. L., Shand, A. W., Morris, J. M. & Ford, J. B. Seasonal variation in pregnancy hypertension is correlated with sunlight intensity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **203**, 215.e1-5 (2010).
35. Wolf, H. T., Owe, K. M., Juhl, M. & Hegaard, H. K. Leisure Time Physical Activity and the Risk of Preeclampsia: A Systematic Review. *Matern. Child Health J.* (2013). doi:10.1007/s10995-013-1316-8
36. Tottenham, R. E. SEASONAL INCIDENCE OF ECLAMPSIA IN HONG-KONG. *Br. Med. J.* **2**, 1067–1068 (1933).
37. Yackerson, N. S., Piura, B. & Friger, M. The influence of weather state on the incidence of preeclampsia and placental abruption in semi-arid areas. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* **34**, 27–30 (2007).
38. Subramaniam, V. Seasonal variation in the incidence of preeclampsia and eclampsia in tropical climatic conditions. *BMC Womens Health* **7**, 18 (2007).
39. Tan, G. W. & Salmon, Y. M. Meteorological factors and pre-eclampsia. *Singapore Med. J.* **29**, 133–137 (1988).
40. Pitakkarnkul, S., Phaloprakarn, C., Wiriyasirivaj, B., Manusirivithaya, S. & Tangjitgamol, S. Seasonal variation in the prevalence of preeclampsia. *J. Med. Assoc. Thai. Chotmaiher Thangphaet* **94**, 1293–1298 (2011).
41. Rudra, C. B. & Williams, M. A. Monthly variation in preeclampsia prevalence: Washington State, 1987–2001. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* **18**, 319–324 (2005).
42. Bodnar, L. M., Catov, J. M. & Roberts, J. M. Racial/ethnic differences in the monthly variation of preeclampsia incidence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **196**, 324.e1-5 (2007).
43. Strand, L. B., Barnett, A. G. & Tong, S. Methodological challenges when estimating the effects of season and seasonal exposures on birth outcomes. *BMC Med. Res. Methodol.* **11**, 49 (2011).
44. TePoel, M. R. W., Saftlas, A. F. & Wallis, A. B. Association of seasonality with hypertension in pregnancy: a systematic review. *J. Reprod. Immunol.* **89**, 140–152 (2011).
45. Beltran, A., Wu, J. & Laurent, O. Associations of Meteorology with Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review of Preeclampsia, Preterm Birth and Birth Weight. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* **11**, 91–172 (2013).
46. Bobak, M. & Gjonca, A. The seasonality of live birth is strongly influenced by socio-demographic factors. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **16**, 1512–1517 (2001).
47. Woodruff, T. J. *et al.* Methodological issues in studies of air pollution and reproductive health. *Environ. Res.* **109**, 311–320 (2009).
48. GRISWOLD, D. M. & CAVANAGH, D. ECLAMPSIA AND THE WEATHER. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **91**, 847–851 (1965).
49. Neutra, R. METEOROLOGICAL FACTORS AND ECLAMPSIA. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **81**, 833–840 (1974).

50. Agobe, J. T., Good, W. & Hancock, K. W. Meteorological relations of eclampsia in Lagos, Nigeria. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **88**, 706–710 (1981).
51. Qian, S. P. [A preliminary study of the meteorological relation to the incidence of pre-eclampsia and eclampsia in Shanghai]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* **19**, 139–141, 189 (1984).
52. Bergström, S., Povey, G., Songane, F. & Ching, C. Seasonal incidence of eclampsia and its relationship to meteorological data in Mozambique. *J. Perinat. Med.* **20**, 153–158 (1992).
53. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **183**, S1–S22 (2000).
54. Storch, H. v. *Statistical analysis in climate research*. (Cambridge University Press, 2001).
55. *Guide d'anatomie et physiologie formations paramédicales*. (Nathan, 2008).
56. Glinioer, D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* **9**, 631–635 (1999).
57. Orsini, J.-C. & Pellet, J. *Introduction biologique à la psychologie*. (Bréal, 2005).
58. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. (Churchill Livingstone/Elsevier, 2007).
59. Salomon, L. J. Comment déterminer la date de début de grossesse ? *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* **40**, 726–733 (2011).
60. Zerouali, A. *et al.* Modifications physiologiques de la peau au cours de la grossesse. *Presse Médicale* **40**, e17–e21 (2011).
61. Barton, J. R., Witlin, A. G. & Sibai, B. M. Management of mild preeclampsia. *Clin. Obstet. Gynecol.* **42**, 455–469 (1999).
62. Chang, J. J., Muglia, L. J. & Macones, G. A. Association of early-onset pre-eclampsia in first pregnancy with normotensive second pregnancy outcomes: a population-based study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **117**, 946–953 (2010).
63. Haddad, B. *et al.* [Criteria of pregnancy termination in women with preeclampsia]. *Ann. Fr. Anesthésie Réanimation* **29**, e59–68 (2010).
64. Sibai, B. M., el-Nazer, A. & Gonzalez-Ruiz, A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **155**, 1011–1016 (1986).
65. Sibai, B. M., Mercer, B. & Sarinoglu, C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **165**, 1408–1412 (1991).
66. Haddad, B., Barton, J. R., Livingston, J. C., Chahine, R. & Sibai, B. M. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome versus severe preeclampsia: onset at < or =28.0 weeks' gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **183**, 1475–1479 (2000).
67. Catov, J. M. *et al.* Preterm delivery and later maternal cardiovascular disease risk. *Epidemiol. Camb. Mass* **18**, 733–739 (2007).

68. Berkane, N. [Gestational hypertensions: definitions and consequences in outcome of pregnancy]. *Ann. Fr. Anesthésie Réanimation* **29**, e1-6 (2010).
69. Goldenberg, R. L. & Rouse, D. J. Prevention of premature birth. *N. Engl. J. Med.* **339**, 313–320 (1998).
70. von Dadelszen, P., Magee, L. A. & Roberts, J. M. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy* **22**, 143–148 (2003).
71. Chen, C. L. *et al.* Review of pre-eclampsia in Taiwan: a multi-institutional study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi Chin. Med. J. Free China Ed* **63**, 869–875 (2000).
72. Odegård, R. A., Vatten, L. J., Nilsen, S. T., Salvesen, K. A. & Austgulen, R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **107**, 1410–1416 (2000).
73. Many, A., Hubel, C. A., Fisher, S. J., Roberts, J. M. & Zhou, Y. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am. J. Pathol.* **156**, 321–331 (2000).
74. Tsatsaris, V., Fournier, T. & Winer, N. [Pathophysiology of preeclampsia]. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* **37**, 16–23 (2008).
75. Dekker, G., Robillard, P. Y. & Roberts, C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J. Reprod. Immunol.* **89**, 126–132 (2011).
76. Roberts, J. M., Bodnar, L. M., Patrick, T. E. & Powers, R. W. The Role of Obesity in Preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* **1**, 6–16 (2011).
77. Roberts, J. M. & Lain, K. Y. Obstetrics. Preterm birth and pre-eclampsia--bad news and good news. *Lancet* **352 Suppl 4**, SIV22 (1998).
78. Roberts, J. M. *et al.* Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **161**, 1200–1204 (1989).
79. Roberts, J. M., Taylor, R. N. & Goldfien, A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am. J. Hypertens.* **4**, 700–708 (1991).
80. Redman, C. W. G. & Sargent, I. L. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review. *Placenta* **24 Suppl A**, S21-27 (2003).
81. Maynard, S. E. *et al.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* **111**, 649–658 (2003).
82. Redman, C. W. G. & Sargent, I. L. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta* **30 Suppl A**, S38-42 (2009).
83. Lie, R. T. *et al.* Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* **316**, 1343–1347 (1998).
84. Roberts, J. M. & Cooper, D. W. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* **357**, 53–56 (2001).
85. Page, N. M. The endocrinology of pre-eclampsia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **57**, 413–423 (2002).
86. Chappell, S. & Morgan, L. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia. *Clin. Sci. Lond. Engl. 1979* **110**, 443–458 (2006).

87. Parimi, N. *et al.* Analytical approaches to detect maternal/fetal genotype incompatibilities that increase risk of pre-eclampsia. *BMC Med. Genet.* **9**, 60 (2008).
88. Merviel, P. *et al.* [Risk factors of preeclampsia in single pregnancy]. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* **37**, 477–482 (2008).
89. Luo, Z.-C. *et al.* The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **21 Suppl 1**, 36–45 (2007).
90. Khan, K. S., Wojdyla, D., Say, L., Gülmezoglu, A. M. & Van Look, P. F. A. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* **367**, 1066–1074 (2006).
91. Garner, P. R., D’Alton, M. E., Dudley, D. K., Huard, P. & Hardie, M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **163**, 505–508 (1990).
92. Caritis, S. *et al.* Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N. Engl. J. Med.* **338**, 701–705 (1998).
93. Goffinet, F. [Epidemiology]. *Ann. Fr. Anesthésie Réanimation* **29**, e7–e12 (2010).
94. Bhattacharya, S., Campbell, D. M., Liston, W. A. & Bhattacharya, S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* **7**, 168 (2007).
95. Tanaka, M. *et al.* Racial Disparity in Hypertensive Disorders of Pregnancy in New York State: A 10-Year Longitudinal Population-Based Study. *Am. J. Public Health* **97**, 163–170 (2007).
96. Gaio, D. S. *et al.* Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens. Pregnancy Off. J. Int. Soc. Study Hypertens. Pregnancy* **20**, 269–281 (2001).
97. Preeclampsia & International Maternal Mortality: The Global Burden of the Disease. Available at: <http://www.preeclampsia.org/advocacy/archive/554-preeclampsia-international-maternal-mortality-the-global-burden-of-the-disease>. (Accessed: 3rd April 2016)
98. *Chesley’s hypertensive disorders in pregnancy*. (Elsevier/AP, Academic Press is an imprint of Elsevier, 2015).
99. Lee, C. J. *et al.* Risk factors for pre-eclampsia in an Asian population. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* **70**, 327–333 (2000).
100. Lisonkova, S. *et al.* Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* **124**, 771–781 (2014).
101. Ananth, C. V., Savitz, D. A., Luther, E. R. & Bowes, W. A., Jr. Preeclampsia and preterm birth subtypes in Nova Scotia, 1986 to 1992. *Am. J. Perinatol.* **14**, 17–23 (1997).
102. Stamilio, D. M., Sehdev, H. M., Morgan, M. A., Propert, K. & Macones, G. A. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am. J. Obstet. Gynecol.* **182**, 589–594 (2000).
103. Basso, O. Height and risk of severe pre-eclampsia. A study within the Danish National Birth Cohort. *Int. J. Epidemiol.* **33**, 858–863 (2004).

104. Pottecher, T., Launoy, A. & Société française d'anesthésie et de réanimation. *Réanimation des formes graves de pré-éclampsie: Conférence d'experts*. (Elsevier, 2000).
105. Lemonnier, M. *et al.* [Subsequent pregnancy outcomes after first pregnancy with severe preeclampsia and delivery before 34 weeks of gestation]. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* **42**, 174–183 (2013).
106. Sibai, B. M., Kustermann, L. & Velasco, J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **3**, 436–445 (1994).
107. MacKay, A. P., Berg, C. J. & Atrash, H. K. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* **97**, 533–538 (2001).
108. Cathelain-Soland, S., Coulon, C., Subtil, D., Houfflin-Debarge, V. & Deruelle, P. [Subsequent pregnancy outcome in women with a history of preeclampsia and/or HELLP syndrome]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* **38**, 166–172 (2010).
109. Redman, C. W., Sacks, G. P. & Sargent, I. L. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **180**, 499–506 (1999).
110. Irgens, H. U., Reisaeter, L., Irgens, L. M. & Lie, R. T. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* **323**, 1213–1217 (2001).
111. Brown, M. C. *et al.* Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* **28**, 1–19 (2013).
112. Chen, C. W., Jaffe, I. Z. & Karumanchi, S. A. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* **101**, 579–586 (2014).
113. Moore, M. P. & Redman, C. W. Case-control study of severe pre-eclampsia of early onset. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* **287**, 580–583 (1983).
114. Eskenazi, B. Commentary: Revisiting the primipaternity theory of pre-eclampsia. *Int. J. Epidemiol.* **30**, 1323–1324 (2001).
115. Robillard, P. Y., Dekker, G. A. & Hulsey, T. C. Revisiting the epidemiological standard of preeclampsia: primigravidity or primipaternity? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **84**, 37–41 (1999).
116. Basso, O., Christensen, K. & Olsen, J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiol. Camb. Mass* **12**, 624–629 (2001).
117. Li, D. K. & Wi, S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* **151**, 57–62 (2000).
118. Conde-Agudelo, A. & Belizán, J. M. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. *BMJ* **321**, 1255–1259 (2000).
119. Skjaerven, R., Wilcox, A. J. & Lie, R. T. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* **346**, 33–38 (2002).
120. Dukler, D., Porath, A., Bashiri, A., Erez, O. & Mazor, M. Remote prognosis of primiparous women with preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **96**, 69–74 (2001).

121. Chelli, D. *et al.* Grossesse gémellaire avec mort fœtale in utero d'un jumeau : étiologies, prise en charge et pronostic. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* **38**, 580–587 (2009).
122. Conde-Agudelo, A. & Belizán, J. M. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **107**, 75–83 (2000).
123. Coonrod, D. V., Hickok, D. E., Zhu, K., Easterling, T. R. & Daling, J. R. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based cohort study. *Obstet. Gynecol.* **85**, 645–650 (1995).
124. Santema, J. G., Koppelaar, I. & Wallenburg, H. C. Hypertensive disorders in twin pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **58**, 9–13 (1995).
125. Chen, X.-K. *et al.* In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy Off. J. Int. Soc. Study Hypertens. Pregnancy* **28**, 1–12 (2009).
126. Calhoun, K. C., Barnhart, K. T., Elovitz, M. A. & Srinivas, S. K. Evaluating the Association between Assisted Conception and the Severity of Preeclampsia. *ISRN Obstet. Gynecol.* **2011**, 928592 (2011).
127. Borzychowski, A. M., Sargent, I. L. & Redman, C. W. G. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* **11**, 309–316 (2006).
128. Magnus, P. & Eskild, A. Seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **108**, 1116–1119 (2001).
129. Brettell, R., Yeh, P. S. & Impey, L. W. M. Examination of the association between male gender and pre-term delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **141**, 123–126 (2008).
130. Shiozaki, A., Matsuda, Y., Satoh, S. & Saito, S. Impact of fetal sex in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in Japan. *J. Reprod. Immunol.* **89**, 133–139 (2011).
131. Rockhill, B. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiol. Camb. Mass* **11**, 482–483 (2000).
132. Boyd, H. A., Tahir, H., Wohlfahrt, J. & Melbye, M. Associations of Personal and Family Preeclampsia History With the Risk of Early-, Intermediate- and Late-Onset Preeclampsia. *Am. J. Epidemiol.* **178**, 1611–1619 (2013).
133. Eskenazi, B., Fenster, L. & Sidney, S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **266**, 237–241 (1991).
134. Ness, R. B., Markovic, N., Bass, D., Harger, G. & Roberts, J. M. Family history of hypertension, heart disease, and stroke among women who develop hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **102**, 1366–1371 (2003).
135. Wilson, B. J. *et al.* Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* **326**, 845 (2003).
136. Qiu, C. *et al.* Family history of hypertension and type 2 diabetes in relation to preeclampsia risk. *Hypertension* **41**, 408–413 (2003).
137. Magnussen, E. B. *et al.* Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* **335**, 978 (2007).

138. Lachmeijer, A. M. A. *et al.* Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **105**, 94–113 (2002).
139. Bochud, M., Bovet, P., Burnier, M. & Eap, C. B. CYP3A5 and ABCB1 genes and hypertension. *Pharmacogenomics* **10**, 477–487 (2009).
140. Danese, E., Montagnana, M. & Fava, C. Searching for genes involved in hypertension development in special populations: children and pre-eclamptic women. Where are we standing now? *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM FESCC* **51**, 2253–2269 (2013).
141. Badria, L. F. & Amarin, Z. O. Pre-eclampsia: is it a different disease in primiparous and multiparous women? *Arch. Gynecol. Obstet.* **273**, 26–31 (2005).
142. Kivistö, K. T. *et al.* CYP3A5 genotype is associated with diagnosis of hypertension in elderly patients: data from the DEBATE Study. *Am. J. Pharmacogenomics Genomics-Relat. Res. Drug Dev. Clin. Pract.* **5**, 191–195 (2005).
143. Nelissen, E. C. M., van Montfoort, A. P. A., Dumoulin, J. C. M. & Evers, J. L. H. Epigenetics and the placenta. *Hum. Reprod. Update* **17**, 397–417 (2011).
144. van Rijn, B. B., Hoeks, L. B., Bots, M. L., Franx, A. & Bruinse, H. W. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **195**, 723–728 (2006).
145. Mostello, D., Catlin, T. K., Roman, L., Holcomb, W. L. & Leet, T. Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? *Am. J. Obstet. Gynecol.* **187**, 425–429 (2002).
146. Campbell, D. M., MacGillivray, I. & Carr-Hill, R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **92**, 131–140 (1985).
147. Saftlas, A. F. *et al.* Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am. J. Epidemiol.* **157**, 1108–1114 (2003).
148. Trogestad, L., Magnus, P., Skjaerven, R. & Stoltenberg, C. Previous abortions and risk of pre-eclampsia. *Int. J. Epidemiol.* **37**, 1333–1340 (2008).
149. Thadhani, R., Stampfer, M. J., Chasan-Taber, L., Willett, W. C. & Curhan, G. C. A prospective study of pregravid oral contraceptive use and risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Contraception* **60**, 145–150 (1999).
150. Rodie, V. A., Freeman, D. J., Sattar, N. & Greer, I. A. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* **175**, 189–202 (2004).
151. Sattar, N. *et al.* Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet. Gynecol.* **89**, 403–408 (1997).
152. Thadhani, R. *et al.* High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **94**, 543–550 (1999).
153. O'Brien, T. E., Ray, J. G. & Chan, W.-S. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiol. Camb. Mass* **14**, 368–374 (2003).
154. Duckitt, K. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* **330**, 565–0 (2005).

155. Bilano, V. L., Ota, E., Ganchimeg, T., Mori, R. & Souza, J. P. Risk Factors of Pre-Eclampsia/Eclampsia and Its Adverse Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A WHO Secondary Analysis. *PLoS ONE* **9**, e91198 (2014).
156. Bodnar, L. M. *et al.* Maternal vitamin d status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiol. Camb. Mass* **25**, 207–214 (2014).
157. Spracklen, C. N., Smith, C. J., Saftlas, A. F., Robinson, J. G. & Ryckman, K. K. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* **180**, 346–358 (2014).
158. Maruotti, G. M. *et al.* Preeclampsia in women with chronic kidney disease. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **25**, 1367–1369 (2012).
159. Masuyama, H. *et al.* Superimposed preeclampsia in women with chronic kidney disease. *Gynecol. Obstet. Invest.* **74**, 274–281 (2012).
160. Vellanki, K. Pregnancy in Chronic Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **20**, 223–228 (2013).
161. Davies, A. M. *et al.* Toxemia of pregnancy in Jerusalem. I. Epidemiological studies of a total community. *Isr. J. Med. Sci.* **6**, 253–266 (1970).
162. Martinell, J., Jodal, U. & Lidin-Janson, G. Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood. *BMJ* **300**, 840–844 (1990).
163. Kurki, T., Hiilesmaa, V., Raitasalo, R., Mattila, H. & Ylikorkala, O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* **95**, 487–490 (2000).
164. Herrera, J. A., Chaudhuri, G. & López-Jaramillo, P. Is infection a major risk factor for preeclampsia? *Med. Hypotheses* **57**, 393–397 (2001).
165. Conde-Agudelo, A., Villar, J. & Lindheimer, M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **198**, 7–22 (2008).
166. Bodnar, L. M. *et al.* Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Amp Metab.* **92**, 3517–3522 (2007).
167. Powe, C. E. *et al.* First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension* **56**, 758–763 (2010).
168. Yu, C. K. H., Ertl, R., Skyfta, E., Akolekar, R. & Nicolaides, K. H. Maternal serum vitamin D levels at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia. *J. Hum. Hypertens.* **27**, 115–118 (2013).
169. Schneuer, F. J. *et al.* Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am. J. Clin. Nutr.* **99**, 287–295 (2014).
170. Pérez-López, F. R. *et al.* Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril.* **103**, 1278–1288.e4 (2015).
171. Baker, A. M., Haeri, S., Camargo, C. A., Jr, Espinola, J. A. & Stuebe, A. M. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 5105–5109 (2010).

172. Aghajafari, F. *et al.* Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* **346**, f1169–f1169 (2013).
173. Pena, H. R., de Lima, M. C., Brandt, K. G., de Antunes, M. M. C. & da Silva, G. A. P. Influence of preeclampsia and gestational obesity in maternal and newborn levels of vitamin D. *BMC Pregnancy Childbirth* **15**, (2015).
174. Colonese, F. *et al.* The Pleiotropic Effects of Vitamin D in Gynaecological and Obstetric Diseases: An Overview on a Hot Topic. *BioMed Res. Int.* **2015**, 1–11 (2015).
175. Morikawa, M. *et al.* Seasonal variation in the prevalence of pregnancy-induced hypertension in Japanese women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **40**, 926–931 (2014).
176. Soubassi, L. *et al.* Pregnancy outcome in women with pre-existing lupus nephritis. *J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol.* **24**, 630–634 (2004).
177. Clowse, M. E. B., Jamison, M., Myers, E. & James, A. H. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **199**, 127.e1-6 (2008).
178. Kwok, L.-W., Tam, L.-S., Zhu, T., Leung, Y.-Y. & Li, E. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **20**, 829–836 (2011).
179. Taché, V. *et al.* Population-based biomarker screening and the development of severe preeclampsia in California. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2014). doi:10.1016/j.ajog.2014.03.026
180. Elliott, S. E. *et al.* Characterization of antibody specificities associated with preeclampsia. *Hypertension* **63**, 1086–1093 (2014).
181. Klonoff-Cohen, H. S., Cross, J. L. & Pieper, C. F. Job stress and preeclampsia. *Epidemiol. Camb. Mass* **7**, 245–249 (1996).
182. Qiu, C., Sanchez, S. E., Lam, N., Garcia, P. & Williams, M. A. Associations of depression and depressive symptoms with preeclampsia: results from a Peruvian case-control study. *BMC Womens Health* **7**, 15 (2007).
183. Thombre, M. K., Talge, N. M. & Holzman, C. Life Course Depression/Anxiety Symptoms Ascertained During Pregnancy and Pregnancy Hypertensive Disorders. *J. Womens Health* **2002** (2015). doi:10.1089/jwh.2014.4902
184. Kim, D. R. *et al.* Elevated risk of adverse obstetric outcomes in pregnant women with depression. *Arch. Womens Ment. Health* **16**, 475–482 (2013).
185. Yu, Y. *et al.* The combined association of psychosocial stress and chronic hypertension with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **209**, 438.e1-438.e12 (2013).
186. Bouthoorn, S. H. *et al.* Ethnic differences in blood pressure and hypertensive complications during pregnancy: the Generation R study. *Hypertension* **60**, 198–205 (2012).
187. Ghosh, G. *et al.* Racial/ethnic differences in pregnancy-related hypertensive disease in nulliparous women. *Ethn. Dis.* **24**, 283–289 (2014).

188. Chang, J. J. *et al.* Reassessing the Impact of Smoking on Preeclampsia/Eclampsia: Are There Age and Racial Differences? *PLoS ONE* **9**, e106446 (2014).
189. Naimy, Z., Grytten, J., Monkerud, L. & Eskild, A. The prevalence of pre-eclampsia in migrant relative to native Norwegian women: a population-based study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* n/a-n/a (2014). doi:10.1111/1471-0528.12978
190. Meltzer, H. M. *et al.* Effect of dietary factors in pregnancy on risk of pregnancy complications: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **94**, 1970S–1974S (2011).
191. Xiao, J. *et al.* Is ethnicity a risk factor for developing preeclampsia? An analysis of the prevalence of preeclampsia in China. *J. Hum. Hypertens.* (2014). doi:10.1038/jhh.2013.148
192. Saftlas, A. F., Olson, D. R., Franks, A. L., Atrash, H. K. & Pokras, R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **163**, 460–465 (1990).
193. Conde-Agudelo, A., Belizán, J. M. & Lammers, C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **192**, 342–349 (2005).
194. Sebire, N. J., Jolly, M., Harris, J., Regan, L. & Robinson, S. Is maternal underweight really a risk factor for adverse pregnancy outcome? A population-based study in London. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **108**, 61–66 (2001).
195. Mahomed, K. *et al.* Risk factors for pre-eclampsia among Zimbabwean women: maternal arm circumference and other anthropometric measures of obesity. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **12**, 253–262 (1998).
196. Goldberg, M. S., Gasparrini, A., Armstrong, B. & Valois, M.-F. The short-term influence of temperature on daily mortality in the temperate climate of Montreal, Canada. *Environ. Res.* **111**, 853–860 (2011).
197. Engel, S. M. *et al.* Maternal active and passive smoking and hypertensive disorders of pregnancy: risk with trimester-specific exposures. *Epidemiol. Camb. Mass* **24**, 379–386 (2013).
198. Cerón-Mireles, P., Harlow, S. D., Sánchez-Carrillo, C. I. & Núñez, R. M. Risk factors for pre-eclampsia/eclampsia among working women in Mexico City. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **15**, 40–46 (2001).
199. Mozurkewich, E. L., Luke, B., Avni, M. & Wolf, F. M. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* **95**, 623–635 (2000).
200. Higgins, J. R., Walshe, J. J., Conroy, R. M. & Darling, M. R. N. The relation between maternal work, ambulatory blood pressure, and pregnancy hypertension. *J. Epidemiol. Community Health* **56**, 389–393 (2002).
201. Saftlas, A. F. Work, Leisure-Time Physical Activity, and Risk of Preeclampsia and Gestational Hypertension. *Am. J. Epidemiol.* **160**, 758–765 (2004).
202. K, R., Gandhi, S. & Rao, V. Socio-demographic and other risk factors of pre eclampsia at a tertiary care hospital, karnataka: case control study. *J. Clin. Diagn. Res. JCDR* **8**, JC01-04 (2014).
203. Silva, L. M. *et al.* Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study: *J. Hypertens.* **26**, 1200–1208 (2008).

204. Haelterman, E., Qvist, R., Barlow, P. & Alexander, S. Social deprivation and poor access to care as risk factors for severe pre-eclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **111**, 25–32 (2003).
205. Marcoux, S., Brisson, J. & Fabia, J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. *J. Epidemiol. Community Health* **43**, 147–152 (1989).
206. Sorensen, T. K. *et al.* Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension* **41**, 1273–1280 (2003).
207. He, J. & Bazzano, L. A. Effects of lifestyle modification on treatment and prevention of hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **9**, 267–271 (2000).
208. Yeo, S. & Davidge, S. T. Possible beneficial effect of exercise, by reducing oxidative stress, on the incidence of preeclampsia. *J. Womens Health Gend. Based Med.* **10**, 983–989 (2001).
209. Ioka, A., Tsukuma, H. & Nakamuro, K. Lifestyles and pre-eclampsia with special attention to cigarette smoking. *J. Epidemiol. Jpn. Epidemiol. Assoc.* **13**, 90–95 (2003).
210. Cnattingius, S., Mills, J. L., Yuen, J., Eriksson, O. & Salonen, H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **177**, 156–161 (1997).
211. Castles, A., Adams, E. K., Melvin, C. L., Kelsch, C. & Boulton, M. L. Effects of smoking during pregnancy. *Am. J. Prev. Med.* **16**, 208–215 (1999).
212. Wikström, A.-K., Stephansson, O. & Cnattingius, S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension* **55**, 1254–1259 (2010).
213. Bainbridge, S. A., Sidle, E. H. & Smith, G. N. Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta. *Med. Hypotheses* **64**, 17–27 (2005).
214. Kharrazi, M. *et al.* Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. *Epidemiol. Camb. Mass* **15**, 660–670 (2004).
215. England, L. & Zhang, J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* **12**, 2471–2483 (2007).
216. Räisänen, S. *et al.* Smoking cessation in the first trimester reduces most obstetric risks, but not the risks of major congenital anomalies and admission to neonatal care: a population-based cohort study of 1,164,953 singleton pregnancies in Finland. *J. Epidemiol. Community Health* **68**, 159–164 (2014).
217. Pereira, G. *et al.* Association between pre-eclampsia and locally derived traffic-related air pollution: a retrospective cohort study. *J. Epidemiol. Community Health* **67**, 147–152 (2013).
218. Beste, L. A. *et al.* Pregnancy outcomes in smokers who develop pre-eclampsia. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **19**, 12–18 (2005).
219. McCarthy, F. P. *et al.* Association between maternal alcohol consumption in early pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.* **122**, 830–837 (2013).
220. Perreira, K. M. & Cortes, K. E. Race/Ethnicity and Nativity Differences in Alcohol and Tobacco Use During Pregnancy. *Am. J. Public Health* **96**, 1629–1636 (2006).

221. McCarthy, F. P. *et al.* Association between maternal alcohol consumption in early pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.* **122**, 830–837 (2013).
222. Brantsaeter, A. L. *et al.* Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* **174**, 807–815 (2011).
223. Vanderlelie, J. *et al.* First trimester multivitamin/mineral use is associated with reduced risk of preeclampsia among overweight and obese women. *Matern. Child. Nutr.* (2014). doi:10.1111/mcn.12133
224. Dean, S. V., Lassi, Z. S., Imam, A. M. & Bhutta, Z. A. Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reprod. Health* **11 Suppl 3**, S3 (2014).
225. Brantsaeter, A. L. *et al.* A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women. *J. Nutr.* **139**, 1162–1168 (2009).
226. Trupin, L. S., Simon, L. P. & Eskenazi, B. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiol. Camb. Mass* **7**, 240–244 (1996).
227. Koelman, C. A. *et al.* Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid? *J. Reprod. Immunol.* **46**, 155–166 (2000).
228. Marti, J. J. & Herrmann, U. Immunogestosis: a new etiologic concept of ‘essential’ EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient; preliminary report of a clinical study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **128**, 489–493 (1977).
229. Robillard, P. Y. *et al.* Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* **344**, 973–975 (1994).
230. Kho, E. M. *et al.* Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J. Reprod. Immunol.* **82**, 66–73 (2009).
231. Sadat, Z., Abedzadeh Kalahroudi, M. & Saberi, F. The effect of short duration sperm exposure on development of preeclampsia in primigravid women. *Iran. Red Crescent Med. J.* **14**, 20–24 (2012).
232. Klonoff-Cohen, H. S., Savitz, D. A., Cefalo, R. C. & McCann, M. F. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **262**, 3143–3147 (1989).
233. Dekker, G. A. & Sibai, B. M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **179**, 1359–1375 (1998).
234. Lyall, F. & Belfort, M. *Pre-eclampsia Etiology and Clinical Practice*. (Cambridge University Press, 2007).
235. Bodnar, L. M., Daftary, A., Markovic, N., Schatzman, C. L. & Roberts, J. M. Seasonal variation in gestational blood pressure. *Hypertens. Pregnancy Off. J. Int. Soc. Study Hypertens. Pregnancy* **25**, 271–283 (2006).
236. Goodall, H. B. Letter: Cold hypersensitivity; weather and eclampsia. *Br. Med. J.* **2**, 333–334 (1975).
237. Magann, E. F., Perry, K. G., Jr, Morrison, J. C. & Martin, J. N., Jr. Climatic factors and preeclampsia-related hypertensive disorders of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **172**, 204–205 (1995).

238. Tran, T.-C. *et al.* Are Meteorological Conditions within the First Trimester of Pregnancy Associated with the Risk of Severe Pre-Eclampsia? *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **29**, 261–270 (2015).
239. Tam, W. H., Sahota, D. S., Lau, T. K., Li, C. Y. & Fung, T. Y. Seasonal variation in pre-eclamptic rate and its association with the ambient temperature and humidity in early pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.* **66**, 22–26 (2008).
240. Okafor, U. V. & Ezegwui, H. U. Cesarean delivery in preeclampsia and seasonal variation in a tropical rainforest belt. *J. Postgrad. Med.* **56**, 21–23 (2010).
241. Elongi, J.-P., Tandu, B., Spitz, B. & Verdonck, F. [Influence of the seasonal variation on the prevalence of pre-eclampsia in Kinshasa]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* **39**, 132–135 (2011).
242. Shental, O., Friger, M. & Sheiner, E. Ethnic differences in the monthly variation of preeclampsia among Bedouin and Jewish parturients in the Negev. *Hypertens. Pregnancy Off. J. Int. Soc. Study Hypertens. Pregnancy* **29**, 342–349 (2010).
243. Makhseed, M., Musini, V. M., Ahmed, M. A. & Monem, R. A. Influence of seasonal variation on pregnancy-induced hypertension and/or preeclampsia. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **39**, 196–199 (1999).
244. Nanbakhsh, F., Broom, F., Mohaddesi, H., Nefoozi, S. & Mazloomi, P. *Seasonal variation in the incidence of preeclampsia based on the time of conception.*
245. Kashanian, M., Baradaran, H. R., Bahasadri, S. & Alimohammadi, R. Risk factors for pre-eclampsia: a study in Tehran, Iran. *Arch. Iran. Med.* **14**, 412–415 (2011).
246. Immink, A., Scherjon, S., Wolterbeek, R. & Steyn, D. W. Seasonal influence on the admittance of pre-eclampsia patients in Tygerberg Hospital. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **87**, 36–42 (2008).
247. Nasiri, R., Ahmadi Shadmehri, A., Khajeh Ghiassi, P., Sarafray Yazdi, M. & Mazloun Farsi Baf, M. Association of meteorological factors and seasonality with preeclampsia: a 5-year study in northeast of Iran. *Clin. Exp. Hypertens. N. Y. N* **1993** (2014). doi:10.3109/10641963.2014.881847
248. Rudra, C. B., Williams, M. A., Sheppard, L., Koenig, J. Q. & Schiff, M. A. Ambient Carbon Monoxide and Fine Particulate Matter in Relation to Preeclampsia and Preterm Delivery in Western Washington State. *Environ. Health Perspect.* **119**, 886–892 (2011).
249. Wu, J. *et al.* Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the south coast air basin of California. *Environ. Health Perspect.* **117**, 1773–1779 (2009).
250. van den Hooven, E. H. *et al.* Air Pollution, Blood Pressure, and the Risk of Hypertensive Complications During Pregnancy: The Generation R Study. *Hypertension* **57**, 406–412 (2011).
251. Xu, X., Hu, H., Ha, S. & Roth, J. Ambient air pollution and hypertensive disorder of pregnancy. *J. Epidemiol. Community Health* **68**, 13–20 (2014).
252. Laurent, O., Wu, J., Li, L. & Milesi, C. Green spaces and pregnancy outcomes in Southern California. *Health Place* **24**, 190–195 (2013).
253. Holick, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **80**, 1678S–88S (2004).

254. Ritz, B. & Wilhelm, M. Ambient Air Pollution and Adverse Birth Outcomes: Methodologic Issues in an Emerging Field: AMBIENT AIR POLLUTION AND ADVERSE BIRTH OUTCOMES. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **102**, 182–190 (2008).
255. Salomon, L. J., Pizzi, C., Gasparrini, A., Bernard, J.-P. & Ville, Y. Prediction of the date of delivery based on first trimester ultrasound measurements: an independent method from estimated date of conception. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* **23**, 1–9 (2010).
256. Vents régionaux : directions et localisations - Météo-France. Available at: <http://www.meteofrance.fr/prevoir-le-temps/phenomenes-meteo/les-vents-regionaux>. (Accessed: 11th June 2015)
257. Lebreton, E. *et al.* [Evaluation of a perinatal network using the first certificates of health.]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* (2013). doi:10.1016/j.jgyn.2013.02.009
258. Strand, L. B., Barnett, A. G. & Tong, S. Maternal exposure to ambient temperature and the risks of pre-term birth and stillbirth in Brisbane, Australia. *Am. J. Epidemiol.* **175**, 99–107 (2012).
259. Hastie, T. & Tibshirani, R. *Generalized additive models*. (Chapman & Hall/CRC, 1999).
260. Sagiv, S. K. *et al.* A Time Series Analysis of Air Pollution and Preterm Birth in Pennsylvania, 1997–2001. *Environ. Health Perspect.* **113**, 602–606 (2005).
261. Sibai, B. M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet. Gynecol.* **105**, 402–410 (2005).
262. Wu, C. S. *et al.* Diseases in children born to mothers with preeclampsia: a population-based sibling cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **204**, 157.e1-5 (2011).
263. Fleischer, N. L. *et al.* Outdoor Air Pollution, Preterm Birth, and Low Birth Weight: Analysis of the World Health Organization Global Survey on Maternal and Perinatal Health. *Environ. Health Perspect.* (2014). doi:10.1289/ehp.1306837
264. Insee - Chiffres clés : Département des Yvelines (78). Available at: <http://www.insee.fr/fr/themes/comparateur.asp?codegeo=dep-78>. (Accessed: 20th July 2015)
265. Périnatalité - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr. Available at: <http://www.sante.gouv.fr/perinatalite.html>. (Accessed: 21st July 2015)
266. Coppage, K. H. & Sibai, B. M. Preeclampsia and Eclampsia. *Glob. Libr. Womens Med.* (2009). doi:10.3843/GLOWM.10158
267. Jauniaux, E., Hempstock, J., Greenwold, N. & Burton, G. J. Trophoblastic Oxidative Stress in Relation to Temporal and Regional Differences in Maternal Placental Blood Flow in Normal and Abnormal Early Pregnancies. *Am. J. Pathol.* **162**, 115–125 (2003).
268. Friedman, S. A., Taylor, R. N. & Roberts, J. M. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin. Perinatol.* **18**, 661–682 (1991).
269. Palei, A. C., Spradley, F. T., Warrington, J. P., George, E. M. & Granger, J. P. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* **208**, 224–233 (2013).

270. Raghunathan, T. E., Lepkowski, J. M., Van Hoewyk, J. & Solenberger, P. A multivariate technique for multiply imputing missing values using a sequence of regression models. *Surv. Methodol.* **27**, 85–96 (2001).
271. van Buuren, S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat. Methods Med. Res.* **16**, 219–242 (2007).
272. Rubin, D. B. *Multiple imputation for nonresponse in surveys*. (Wiley-Interscience, 2004).
273. White, I. R., Royston, P. & Wood, A. M. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat. Med.* **30**, 377–399 (2011).
274. Nakache, J.-P. & Confais, J. *Approche pragmatique de la classification: arbres hiérarchiques, partitionnements*. (Technip, 2005).
275. Zou, J. *et al.* Geographic Divisions and Modeling of Virological Data on Seasonal Influenza in the Chinese Mainland during the 2006–2009 Monitoring Years. *PLoS ONE* **8**, e58434 (2013).
276. Thiébaut, A. C. M. & Bénichou, J. Choice of time-scale in Cox’s model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat. Med.* **23**, 3803–3820 (2004).
277. Jackson, D. *et al.* Relaxing the independent censoring assumption in the Cox proportional hazards model using multiple imputation. *Stat. Med.* **33**, 4681–4694 (2014).
278. Wagenmakers, E.-J. & Farrell, S. AIC model selection using Akaike weights. *Psychon. Bull. Rev.* **11**, 192–196 (2004).
279. Konishi, S. & Kitagawa, G. *Information criteria and statistical modeling*. (Springer, 2008).
280. Wacker, J. *et al.* Seasonal change in the incidence of preeclampsia in Zimbabwe. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **77**, 712–716 (1998).
281. INPES - Les profils des fumeurs en France. Available at: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/tabac/consommation/profils-fumeurs.asp>. (Accessed: 14th June 2015)
282. European Perinatal Health Report 2010. Available at: <http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html>. (Accessed: 15th June 2015)
283. Raisanen, S. *et al.* Socioeconomic status affects the prevalence, but not the perinatal outcomes, of in vitro fertilization pregnancies. *Hum. Reprod.* **28**, 3118–3125 (2013).
284. Le tabac en France : un bilan des années 2004-2014 - Tendances 92 - Mai 2014 - OFDT. Available at: <http://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/le-tabac-en-france-un-bilan-des-annees-2004-2014-tendances-92-mai-2014/>. (Accessed: 14th June 2015)
285. Grzymala-Busse, J. W., Grzymala-Busse, W. J. & Goodwin, L. K. Coping With Missing Attribute Values Based on Closest Fit in Preterm Birth Data: A Rough Set Approach. *Comput. Intell.* **17**, 425–434 (2001).
286. Hughes, R. A. *et al.* Joint modelling rationale for chained equations. *BMC Med. Res. Methodol.* **14**, 28 (2014).

287. Graham, J. W., Olchowski, A. E. & Gilreath, T. D. How Many Imputations are Really Needed? Some Practical Clarifications of Multiple Imputation Theory. *Prev. Sci.* **8**, 206–213 (2007).
288. Woolston, A., Tu, Y.-K., Baxter, P. D. & Gilthorpe, M. S. A Comparison of Different Approaches to Unravel the Latent Structure within Metabolic Syndrome. *PLoS ONE* **7**, e34410 (2012).
289. Escofier, B. & Pagès, J. *Analyses factorielles simples et multiples: objectifs, méthodes et interprétation*. (Dunod, 2008).
290. Woolston, A., Tu, Y.-K., Baxter, P. D. & Gilthorpe, M. S. A comparison of different approaches to unravel the latent structure within metabolic syndrome. *PloS One* **7**, e34410 (2012).
291. Une approche par classification de variables pour la typologie d'observations : le cas d'une enquête agriculture et environnement | Kuentz-Simonet | Journal de la Société Française de Statistique. Available at: <http://journal-sfds.fr/index.php/J-SFdS/article/view/170>. (Accessed: 17th June 2015)
292. Chang, H. H., Warren, J. L., Darrow, L. A., Reich, B. J. & Waller, L. A. Assessment of critical exposure and outcome windows in time-to-event analysis with application to air pollution and preterm birth study. *Biostatistics* **16**, 509–521 (2015).
293. Ciragil, P. *et al.* The Effects of Oxidative Stress in Urinary Tract Infection During Pregnancy. *Mediators Inflamm.* **2005**, 309–311 (2005).
294. Conde-Agudelo, A., Althabe, F., Belizán, J. M. & Kafury-Goeta, A. C. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **181**, 1026–1035 (1999).
295. Sun, X., Ioannidis, J. P. A., Agoritsas, T., Alba, A. C. & Guyatt, G. How to Use a Subgroup Analysis: Users' Guide to the Medical Literature. *JAMA* **311**, 405 (2014).
296. Therneau, T. M. & Grambsch, P. M. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. (Springer, 2000).
297. Allison, P. D. *Survival analysis using SAS: a practical guide*. (SAS Press, 2010).
298. Yang, Y. Can the strengths of AIC and BIC be shared? A conflict between model identification and regression estimation. *Biometrika* **92**, 937–950 (2005).
299. Aho, K., Derryberry, D. & Peterson, T. Model selection for ecologists: the worldviews of AIC and BIC. *Ecology* **95**, 631–636 (2014).
300. Lykke, J. A., Langhoff-Roos, J., Lockwood, C. J., Triche, E. W. & Paidas, M. J. Mortality of mothers from cardiovascular and non-cardiovascular causes following pregnancy complications in first delivery: Pregnancy complications and subsequent maternal mortality. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **24**, 323–330 (2010).
301. Verger, P. *et al.* [Individual social characteristics, municipal environment and the prevalence of weight problems in early childhood: a multilevel analysis]. *Rev. Épidémiologie Santé Publique* **55**, 347–356 (2007).
302. Sohlberg, S., Stephansson, O., Cnattingius, S. & Wikström, A.-K. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia. *Am. J. Hypertens.* **25**, 120–125 (2012).
303. Szymonowicz, W. & Yu, V. Y. Severe pre-eclampsia and infants of very low birth weight. *Arch. Dis. Child.* **62**, 712–716 (1987).

304. Gotsch, F. *et al.* Preeclampsia and small-for-gestational age are associated with decreased concentrations of a factor involved in angiogenesis: Soluble Tie-2. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **21**, 389–402 (2008).
305. Wikström, A.-K., Nash, P., Eriksson, U. J. & Olovsson, M. H. Evidence of increased oxidative stress and a change in the plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 to PAI-2 ratio in early-onset but not late-onset preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **201**, 597.e1-8 (2009).
306. Valenzuela, F. J., Vera, J., Venegas, C., Pino, F. & Lagunas, C. Circadian System and Melatonin Hormone: Risk Factors for Complications during Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Int.* **2015**, 825802 (2015).
307. Metoki, H. *et al.* Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study. *Clin. Exp. Hypertens. N. Y. N* **1993** **34**, 290–296 (2012).
308. Metoki, H. *et al.* Seasonal trends of blood pressure during pregnancy in Japan: the babies and their parents' longitudinal observation in Suzuki Memorial Hospital in Intrauterine Period study. *J. Hypertens.* **26**, 2406–2413 (2008).
309. Rossignol, L. *et al.* A method to assess seasonality of urinary tract infections based on medication sales and google trends. *PloS One* **8**, e76020 (2013).
310. Paul, M. A., Love, R. J., Hawton, A. & Arendt, J. Sleep and the endogenous melatonin rhythm of high arctic residents during the summer and winter. *Physiol. Behav.* **141**, 199–206 (2015).
311. Ritz, B. Ambient Air Pollution and Risk of Birth Defects in Southern California. *Am. J. Epidemiol.* **155**, 17–25 (2002).
312. Wu, J. *et al.* Association between Local Traffic-Generated Air Pollution and Preeclampsia and Preterm Delivery in the South Coast Air Basin of California. *Environ. Health Perspect.* **117**, 1773–1779 (2009).
313. Philippe, S. *et al.* Sheep Feed and Scrapie, France. *Emerg. Infect. Dis.* **11**, 1274–1279 (2005).
314. *Obstetric and intrapartum emergencies: a practical guide to management.* (Cambridge University Press, 2013).
315. Flood-Nichols, S. K., Tinnemore, D., Huang, R. R., Napolitano, P. G. & Ippolito, D. L. Vitamin D Deficiency in Early Pregnancy. *PLOS ONE* **10**, e0123763 (2015).

ANNEXE

I. Tables et figure de la partie de la population et méthodes

1. Paramètres météorologiques en moyennes journalières

Table 32. Paramètres du soleil en moyennes journalières selon les stations météorologiques et les mois entre 2007-2013

Station /Mois	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Durée d'ensoleillement, heure												
TRAPPES	1,8	2,9	4,8	6,8	6,4	5,8	6,3	6,1	6,1	4,1	1,8	1,9
VILLACOUBLAY	2,0	2,9	5,1	7,1	7,0	6,3	6,9	6,5	6,2	4,0	1,9	2,0
En Yvelines*	1,9	2,9	5,0	6,9	6,7	6,0	6,6	6,3	6,1	4,1	1,9	1,9
Énergie solaire, Mégajule/km²												
ACHERES	3,0	5,7	10,4	16,2	18,4	18,9	18,8	15,9	12,6	7,4	3,6	2,6
MAGNANVILLE	3,1	5,7	10,5	16,4	18,5	19,1	19,0	16,1	13,0	7,5	3,5	2,7
ORGERUS	2,7	4,8	9,1	15,1	15,9	17,7	17,0	13,8	11,4	6,7	3,2	2,4
THIVERVAL	3,4	6,1	10,6	16,4	18,1	19,6	19,9	16,6	13,1	7,6	3,5	2,8
TRAPPES	3,2	5,7	10,6	16,6	18,8	19,3	19,6	16,7	13,3	7,7	3,5	2,7
En Yvelines*	3,1	5,6	10,4	16,2	18,4	18,9	18,8	16,1	12,8	7,4	3,5	2,6
En Yvelines* : Données moyennées sur toute département des Yvelines												

Table 33. Paramètres de la température en moyennes journalières selon les stations météorologiques et les mois entre 2007-2013

Station /Mois	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Température minimale, °C												
ACHERES	1,7	1,2	2,9	5,3	8,9	12,1	13,1	13,0	9,6	7,1	4,5	1,1
CHAPET	2,6	1,2	2,8	4,4	7,9	11,2	12,4	12,7	9,2	7,2	5,0	1,5
MAGNANVILLE	1,7	1,6	3,3	5,8	8,9	11,6	12,8	13,3	10,3	7,9	5,0	1,2
ORGERUS	1,6	1,2	2,6	4,9	7,9	10,8	11,9	12,5	9,2	7,1	4,7	0,5
ST-LEGER	1,3	0,8	2,9	5,2	8,1	11,4	12,0	12,1	9,4	7,1	4,2	0,8
THIVERVAL	4,1	1,7	3,7	5,4	10,0	12,1	12,8	13,4	9,4	7,7	4,5	1,9
TOUSSUS LE NOBLE	1,4	1,2	3,4	6,0	9,5	12,3	13,3	13,3	10,1	7,5	4,8	1,1
TRAPPES	1,7	1,6	3,7	6,6	9,8	12,5	13,7	13,9	10,7	8,0	5,0	1,4
VERSAILLES	3,6	0,9	3,1	4,8	9,7	11,7	12,1	12,4	8,1	6,5	3,6	1,3
VILLACOUBLAY	1,9	1,8	4,1	7,2	10,4	12,9	14,1	14,3	11,3	8,4	5,2	1,5
En Yvelines*	1,6	1,3	3,2	5,7	9,0	11,8	12,9	13,2	9,9	7,5	4,8	1,2
Température maximale, °C												
ACHERES	7,8	9,1	13,1	17,8	20,5	22,9	24,7	24,8	21,6	16,6	11,6	7,3
CHAPET	8,2	9,2	13,2	17,8	20,9	23,2	25,2	25,2	22,0	16,9	11,7	7,5
MAGNANVILLE	6,7	8,2	12,3	16,9	19,6	22,3	24,5	24,4	21,1	15,9	10,6	6,2
ORGERUS	6,8	8,2	12,2	16,7	19,5	22,1	24,6	24,3	21,1	15,9	10,7	6,0
ST-LEGER	6,4	7,8	12,9	17,5	19,1	21,6	23,1	23,1	20,6	15,5	10,2	6,1
THIVERVAL	9,1	8,7	12,3	16,1	20,1	21,7	23,8	23,9	20,1	15,3	10,0	6,9
TOUSSUS LE NOBLE	6,7	8,1	12,4	17,2	20,1	22,5	24,4	24,5	20,9	15,7	10,4	6,2
TRAPPES	6,7	8,1	12,2	16,8	19,5	21,7	23,5	23,7	20,5	15,7	10,5	6,3
VERSAILLES	9,3	9,0	12,4	16,2	20,2	21,6	23,4	23,4	19,7	15,1	9,9	6,8
VILLACOUBLAY	6,6	7,9	11,9	16,6	19,6	21,7	23,5	23,7	20,3	15,4	10,2	6,2
En Yvelines*	6,9	8,3	12,4	17,1	19,9	22,2	24,3	24,3	21,0	16,0	10,7	6,5
Température moyenne sur 24 heures, °C												
TRAPPES	4,0	4,5	7,6	11,5	14,6	16,9	18,4	18,5	15,2	11,4	7,5	3,7
ORGERUS	4,1	4,5	7,2	10,7	13,7	16,3	17,9	18,1	14,8	11,1	7,5	3,3
En Yvelines*	4,0	4,5	7,4	11,1	14,2	16,6	18,2	18,3	15,0	11,2	7,5	3,7
En Yvelines* : Données moyennées sur toute département des Yvelines												

Table 34, Paramètres de l'humidité en moyennes journalières selon les stations météorologiques et les mois entre 2007-2013

Station /Mois	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Humidité relative minimale, %												
ACHERES	69,3	61,3	48,1	40,8	43,3	45,3	39,8	42,7	45,8	59,8	70,0	72,3
CHAPET	72,3	63,8	51,7	43,1	44,4	46,8	40,0	43,2	46,2	60,2	73,5	75,3
MAGNANVILLE	75,9	66,7	52,8	45,8	48,1	48,4	40,5	44,0	46,9	62,1	76,2	78,5
ORGERUS	77,9	70,0	57,1	50,8	52,8	52,2	41,5	44,8	48,2	63,5	75,9	78,5
ST-LEGER	82,4	72,3	58,1	49,7	51,3	56,5	50,0	53,2	55,0	70,6	83,8	85,5
THIVERVAL	74,2	62,7	58,2	53,4	49,9	53,6	42,6	43,9	49,5	67,1	76,0	79,2
TOUSSUS LE NOBLE	73,3	64,5	50,1	42,4	45,3	47,0	41,3	43,7	48,2	61,4	74,8	76,5
TRAPPES	72,8	64,5	50,6	43,7	46,8	49,9	44,0	46,6	49,8	62,2	75,1	76,0
VERSAILLES	66,2	56,2	51,6	47,9	45,1	49,9	42,2	43,8	47,7	62,5	70,9	72,2
VILLACOUBLAY	72,3	64,8	51,2	43,7	47,0	49,6	44,4	46,5	50,3	62,4	74,8	75,8
En Yvelines*	74,2	66,0	52,3	45,1	47,5	49,1	42,2	45,1	48,5	62,3	75,4	77,2
Humidité relative maximale, %												
ACHERES	94,4	94,5	93,7	94,1	93,3	94,5	94,2	95,1	96,3	96,9	96,2	95,3
CHAPET	94,6	95,4	95,4	96,2	96,4	96,7	95,3	95,1	96,6	97,2	97,5	96,6
MAGNANVILLE	97,1	96,4	94,7	93,6	93,8	95,7	94,9	94,2	96,1	97,2	97,9	97,5
ORGERUS	95,9	95,7	95,0	94,9	95,2	95,9	94,7	93,5	94,8	95,5	96,0	96,1
ST-LEGER	98,2	97,8	96,8	95,5	96,7	97,6	96,8	97,1	98,3	98,8	98,8	98,8
THIVERVAL	95,2	94,8	96,8	94,1	93,4	95,8	93,7	91,9	94,9	96,7	97,8	96,9
TOUSSUS LE NOBLE	95,1	94,4	91,8	90,6	90,5	91,6	90,7	91,3	93,7	95,2	96,0	95,3
TRAPPES	94,0	93,5	91,1	89,3	90,1	91,5	90,6	90,7	93,6	95,0	95,9	94,8
VERSAILLES	91,9	92,6	94,4	93,3	94,3	95,0	94,8	94,0	95,5	97,0	96,8	94,6
VILLACOUBLAY	93,6	92,7	89,6	86,8	87,8	90,1	88,9	88,8	91,4	93,7	95,5	94,3
En Yvelines*	95,2	95,0	93,5	92,6	93,0	94,1	93,2	93,1	95,0	96,1	96,7	96,0
Durée de l'humidité ≤ 40 %, heure												
TRAPPES	0,1	0,2	1,3	2,1	1,8	0,9	1,9	1,5	0,6	0,2	0,0	0,0
ORGERUS	0,0	0,0	0,8	0,8	0,9	0,8	2,6	2,1	1,0	0,1	0,0	0,0
En Yvelines*	0,0	0,1	1,1	1,6	1,5	0,8	2,2	1,8	0,8	0,2	0,0	0,0
Durée de l'humidité ≥ 80 %, heure												
TRAPPES	18,9	16,0	11,3	8,5	9,1	10,2	8,1	9,5	11,5	16,2	20,4	20,1
ORGERUS	21,0	18,1	14,0	12,0	12,5	12,9	10,1	10,4	11,9	16,7	20,5	21,2
En Yvelines*	20,0	17,0	12,7	9,9	10,6	11,6	9,1	9,9	11,7	16,5	20,4	20,6
En Yvelines* : Données moyennées sur toute département des Yvelines												

Table 35. Paramètres de la précipitation en moyennes journalières selon les stations météorologiques et les mois entre 2007-2013

Station /Mois	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Hauteur des précipitations, millilitre												
ACHERES	1,5	1,5	1,2	1,4	1,4	2,2	1,9	1,7	1,0	1,8	1,6	2,4
CHAPET	1,3	1,3	1,2	1,1	1,6	2,3	2,0	1,6	1,2	1,9	1,6	2,3
MAGNANVILLE	1,5	1,5	1,2	1,2	1,5	2,3	1,8	1,6	0,9	2,1	1,9	2,3
ORGERUS	1,3	1,2	1,1	1,1	1,5	2,2	1,9	1,6	0,8	1,7	1,6	2,0
ST-LEGER	1,5	1,4	1,3	1,3	1,7	2,8	2,0	2,0	1,3	2,1	2,1	2,8
THIVERVAL	1,3	1,3	1,4	1,5	2,6	1,9	1,9	1,6	1,1	1,8	1,4	2,0
TOUSSUS LE NOBLE	1,5	1,6	1,4	1,5	2,0	2,3	2,1	2,1	1,4	1,8	1,9	2,4
TRAPPES	1,6	1,7	1,3	1,4	1,8	2,7	2,1	2,1	1,3	1,9	1,9	2,6
VERSAILLES	1,4	1,4	1,3	1,6	2,6	2,5	1,9	1,8	1,1	2,2	1,3	1,9
VILLACOUBLAY	1,4	1,6	1,3	1,2	2,0	2,2	1,9	2,0	1,2	1,6	1,8	2,2
En Yvelines*	1,5	1,5	1,2	1,2	1,7	2,3	1,9	1,8	1,1	1,8	1,8	2,3
Durée des précipitations, heures												
TRAPPES	3,2	3,0	1,8	1,6	1,7	1,9	1,4	1,5	1,2	2,2	3,0	4,0
VILLACOUBLAY	2,7	3,0	1,9	1,4	1,6	1,5	1,4	1,4	1,1	1,9	3,0	3,6
En Yvelines*	3,0	3,0	1,9	1,5	1,6	1,7	1,4	1,4	1,2	2,0	3,1	3,8
En Yvelines* : Données moyennées sur toute département des Yvelines												

Table 36. Paramètres de la pression atmosphérique et du vent en moyennes journalières selon les stations météorologiques et les mois entre 2007-2013

Station /Mois	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
Pression atmosphérique, pHa												
TOUSSUS LE NOBLE	1019,1	1017,7	1018,5	1014,8	1015,9	1015,7	1015,5	1015,8	1018,4	1017,6	1014,2	1015,9
TRAPPES	1019,2	1017,8	1018,6	1014,8	1016,1	1015,8	1015,6	1015,9	1018,5	1017,7	1014,3	1016,0
VILLACOUBLAY	1019,2	1017,8	1018,5	1014,7	1016,0	1015,8	1015,5	1015,8	1018,4	1017,7	1014,3	1016,0
En Yvelines*	1019,2	1017,8	1018,5	1014,8	1016,0	1015,8	1015,5	1015,8	1018,4	1017,6	1014,3	1016,0
Vitesse moyenne du vent à 10 m, mètre par seconde												
ACHERES	2,6	2,4	2,7	2,2	2,3	2,3	2,3	2,0	1,9	1,7	2,1	2,6
MAGNANVILLE	4,0	3,6	3,7	3,0	3,0	2,9	3,3	3,1	2,8	2,9	3,6	4,0
ORGERUS	3,9	3,4	3,7	3,0	2,9	2,7	3,0	3,1	2,9	2,8	3,5	3,8
TOUSSUS LE NOBLE	4,3	3,9	4,2	3,5	3,5	3,4	3,4	3,3	3,2	3,2	3,9	4,4
TRAPPES	2,8	2,5	2,8	2,4	2,4	2,3	2,3	2,2	2,1	2,1	2,5	2,9
VILLACOUBLAY	4,0	3,7	4,2	3,7	3,7	3,5	3,3	3,3	3,3	3,2	3,6	4,1
En Yvelines*	3,6	3,3	3,6	3,0	3,0	2,9	2,9	2,8	2,7	2,7	3,2	3,6
Vitesse du vent maximale instantanée, mètre par seconde												
ACHERES	9,8	9,4	10,6	9,8	9,9	9,5	10,0	9,5	9,0	8,2	8,9	9,8
MAGNANVILLE	11,4	10,7	11,6	10,4	10,5	10,3	11,8	11,1	10,0	9,5	10,6	11,7
ORGERUS	10,5	10,1	11,2	10,1	9,8	9,6	10,7	10,3	9,6	9,2	10,0	10,8
TOUSSUS LE NOBLE	11,3	10,6	11,8	10,7	10,6	10,5	11,0	10,4	9,9	9,4	10,6	11,7
TRAPPES	10,3	9,5	10,6	9,7	9,7	9,6	9,6	9,3	8,9	8,4	9,4	10,5
VILLACOUBLAY	11,3	10,6	11,8	10,9	10,9	10,6	10,8	10,3	9,9	9,4	10,6	11,7
En Yvelines*	10,8	10,1	11,3	10,3	10,2	10,0	10,7	10,2	9,6	9,0	10,0	11,1
En Yvelines* : Données moyennées sur toute département des Yvelines												

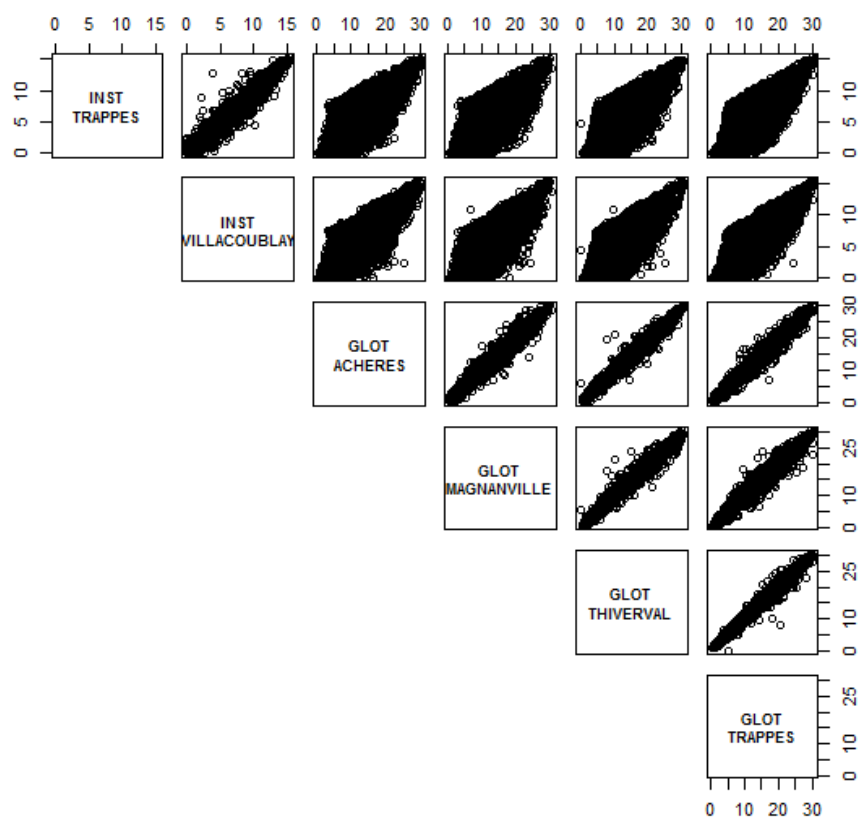
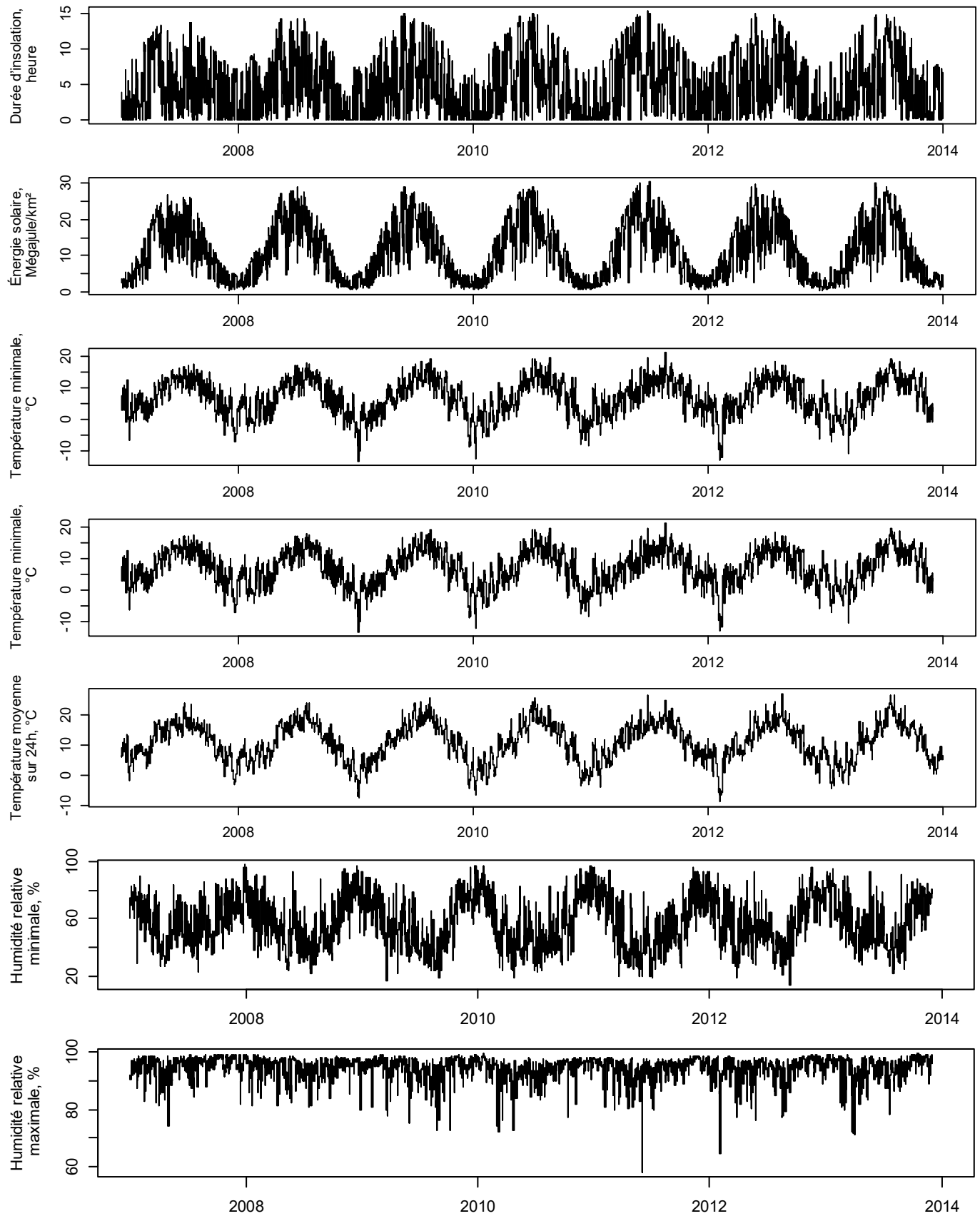


Figure 29. Corrélation des mesures des paramètres solaires selon des stations

Table 37. Corrélation des mesures de la température selon des stations

Stations	ACHERES	CHAPET	MAGNANVILLE	ORGERUS	ST-LEGER	THIVERVAL	TOUSSUS	TRAPPES	VERSAILLES	VILLACOUBLAY
Température minimale										
ACHERES	1,00									
CHAPET	0,98	1,00								
MAGNANVILLE	0,97	0,96	1,00							
ORGERUS	0,98	0,98	0,98	1,00						
ST-LEGER	0,97	0,96	0,99	0,98	1,00					
THIVERVAL	0,97	0,97	0,99	0,98	0,99	1,00				
TOUSSUS	0,98	0,96	0,98	0,97	0,99	0,99	1,00			
TRAPPES	0,96	0,95	0,99	0,96	0,99	0,99	0,99	1,00		
VERSAILLES	0,98	0,98	0,97	0,98	0,98	0,98	0,99	0,98	1,00	
VILLACOUBLAY	0,94	0,92	0,98	0,94	0,98	0,98	0,98	0,99	0,96	1,00
Température maximale										
ACHERES	1,00									
CHAPET	1,00	1,00								
MAGNANVILLE	0,99	0,99	1,00							
ORGERUS	0,99	1,00	1,00	1,00						
ST-LEGER	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00					
THIVERVAL	1,00	0,99	1,00	1,00	0,99	1,00				
TOUSSUS	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00			
TRAPPES	1,00	0,99	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		
VERSAILLES	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	
VILLACOUBLAY	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Température moyenne										
TRAPPES				0,99				1,00		
ORGERUS				1,00				0,99		



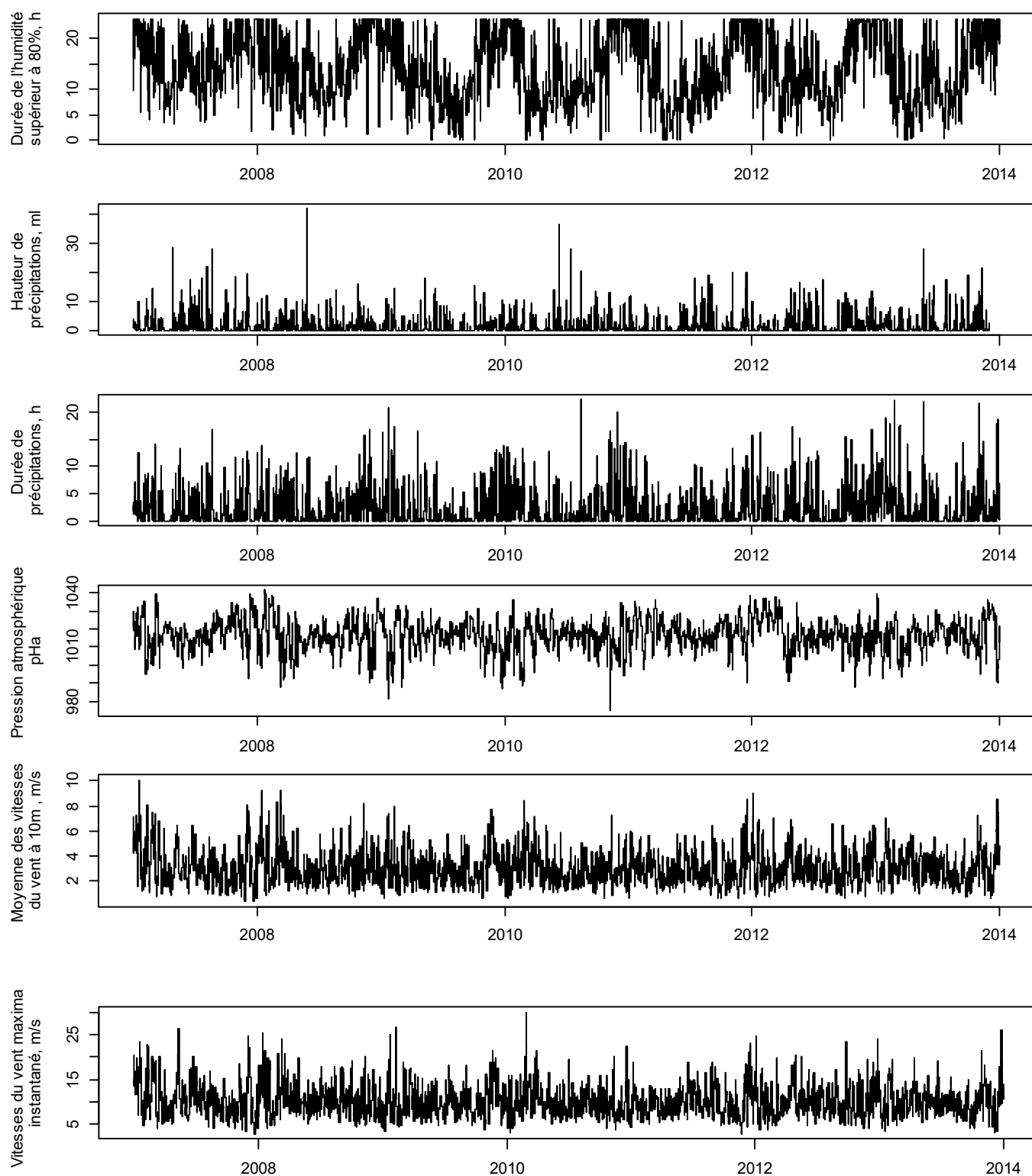


Figure 30. Série temporelle des paramètres météorologiques en moyennes journalières en Yvelines entre 1^{er} Janvier 2007 au 31 Décembre 2013

2. Variable « consommation du tabac » avant et après imputation multiple

Table 38. Caractéristiques de la population selon la consommation du tabac avant et après l'imputation multiple

Variable	Avant imputation			Après imputation		
	No-tabac	Tabac	p-value	No-tabac	Tabac	p-value
Niveau d'étude			<,0001			<,0001
<i>Non ou primaire</i>	1670 (2,7)	124 (3,4)		11302 (2,9)	1396 (4,8)	
<i>Secondaire</i>	8126 (13,0)	1022 (28,2)		54096 (13,7)	8245 (28,1)	
<i>Baccalauréat</i>	12768 (20,4)	1113 (30,8)		83322 (21,2)	8702 (29,6)	
<i>Après baccalauréat</i>	39914 (63,9)	1360 (37,6)		245025 (62,2)	11036 (37,6)	
<i>Données manquantes</i>	16271	1085				
Statut professionnel			<,0001			<,0001
<i>Agriculteur exploitant</i>	203 (0,4)	11 (0,3)		1754 (0,4)	157 (0,5)	
<i>Artisan, commerçant ou chef d'entreprise</i>	1475 (2,6)	104 (3,2)		12260 (3,1)	1242 (4,2)	
<i>Cadre ou profession intellectuelle supérieure</i>	18547 (33,3)	522 (16,0)		119146 (30,3)	4720 (16,1)	
<i>Profession intermédiaire</i>	5373 (9,6)	265 (8,1)		36408 (9,2)	2189 (7,5)	
<i>Employé</i>	29403 (52,8)	2285 (69,9)		219527 (55,8)	20502 (69,8)	
<i>Ouvrier</i>	683 (1,2)	83 (2,5)		4650 (1,2)	569 (1,9)	
<i>Données manquantes</i>	23065	1434				
Mois de conception			0,05			
<i>Janvier</i>	7162 (9,1)	412 (8,8)		35810 (9,1)	2606 (8,9)	
<i>Février</i>	6182 (7,9)	372 (7,9)		30910 (7,9)	2318 (7,9)	
<i>Mars</i>	6844 (8,7)	400 (8,5)		34220 (8,7)	2405 (8,2)	
<i>Avril</i>	5397 (6,9)	304 (6,5)		26985 (6,9)	1859 (6,3)	
<i>Mai</i>	6317 (8,0)	435 (9,2)		31585 (8,0)	2735 (9,3)	
<i>Juin</i>	6390 (8,1)	415 (8,8)		31950 (8,1)	2652 (9,0)	
<i>Juillet</i>	6462 (8,2)	389 (8,3)		32310 (8,2)	2431 (8,3)	
<i>Août</i>	7098 (9,0)	405 (8,6)		35490 (9,0)	2518 (8,6)	
<i>Septembre</i>	6584 (8,4)	351 (7,5)		32920 (8,4)	2188 (7,4)	
<i>Octobre</i>	6912 (8,8)	393 (8,4)		34560 (8,8)	2531 (8,6)	
<i>Novembre</i>	6755 (8,6)	410 (8,7)		33775 (8,6)	2583 (8,8)	
<i>Décembre</i>	6646 (8,4)	418 (8,9)		33230 (8,4)	2553 (8,7)	
Saison de conception			0,09			
<i>Printemps</i>	18577 (23,6)	1180 (25,1)		92885 (23,6)	7330 (24,9)	
<i>Été</i>	20046 (25,5)	1146 (24,4)		100230 (25,5)	7157 (24,4)	
<i>Automne</i>	19954 (25,3)	1185 (25,2)		99770 (25,3)	7459 (25,4)	
<i>Hiver</i>	20172 (25,6)	1193 (25,4)		100860 (25,6)	7433 (25,3)	
Nombre de grossesse	1,9 ± 1,1	1,9 ± 1,1	0,10	1,9 ± 1,1	1,9 ± 1,1	0,10
Pre-éclampsie						
Poids de naissance, g	3319,2 ± 521,8	3112,6 ± 551,4	<,0001	3319,0 ± 522,2	3120,5 ± 551,6	<,0001
<i>Données manquantes</i>	176	11				
Taille de naissance, cm	49,8 ± 2,5	48,9 ± 2,7	<,0001	49,7 ± 2,7	48,9 ± 2,9	<,0001
<i>Données manquantes</i>	4186	171				
Proportion d'habitants ayant le niveau d'étude supérieur ou égal au baccalauréat, %	16,6 ± 1,7	16,7 ± 1,7		16,6 ± 1,7	16,7 ± 1,7	0,07
Proportion d'habitants ayant un travail du type col-bleu, %	11,2 ± 5,6	11,7 ± 5,5	0,09	11,2 ± 5,6	11,9 ± 5,6	0,07

^an = Effectif et (pourcentage) ou moyen ± écart-type selon chaque modalité indiquée

II. Tables de résultats

Table 39. Corrélation entre les paramètres météorologiques pour une durée de 30 jours et de 90 jours

Fenêtre	Paramètre météorologique	Paramètre météorologique	Fenêtre de 30 jours				Fenêtre de 90 jours			
			F30J_INST	F30J_GLOT	F30J_TN	F30J_TX	F90J_INST	F90J_GLOT	F90J_TN	F90J_TX
Fenêtre de 30 jours	Durée d'ensoleillement	F30J_INST		0,93	0,75	0,87				
	Énergie solaire	F30J_GLOT	0,93		0,82	0,90				
	Température minimale	F30J_TN	0,82	0,86		0,98				
	Température maximale	F30J_TX	0,87	0,90	0,98					
Fenêtre de 90 jours	Durée d'ensoleillement	F90J_INST						0,96	0,82	0,91
	Énergie solaire	F90J_GLOT					0,96		0,84	0,91
	Température minimale	F90J_TN					0,86	0,89		0,99
	Température maximale	F90J_TX					0,91	0,91	0,99	

Table 40. Caractéristique des conditions météorologiques de 2 semaines et de 4 semaines identifiant par les procédures de classification avec le choix de 2 classes

Fenêtre de 2 semaines						Fenêtre de 4 semaines							
Paramètre météorologique	Classe	Carré du coefficient de corrélation linéaire (R²)			Corrélation linéaire		Paramètre météorologique	Classe	Carré du coefficient de corrélation linéaire (R²)			Corrélation linéaire	
		r² intra-classe ^b	r² inter-classe ^c	1- r² Ratio ^d	F-2S PMS <i>Solaire</i>	F-2S PMS <i>Vent</i>			r² intra-classe ^b	r² inter-classe ^c	1- r² Ratio ^d	F-4S PMS <i>Solaire</i>	F-4S PMS <i>Vent</i>
Énergie solaire	Classe 1	0,89	0,03	0,11	0,94	-0,16	Énergie solaire	Classe 1	0,90	0,04	0,11	0,95	-0,19
Humidité relative minimale		0,88	0,06	0,13	-0,94	0,25	Durée d'ensoleillement		0,89	0,13	0,12	0,95	-0,36
Durée d'ensoleillement		0,86	0,13	0,17	0,93	-0,36	Humidité relative minimale		0,88	0,05	0,13	-0,94	0,22
Température maximale		0,85	0,02	0,15	0,92	-0,13	Température maximale		0,87	0,04	0,13	0,94	-0,21
Durée de l'humidité ≥ 80 %		0,85	0,04	0,16	-0,92	0,20	Durée de l'humidité ≥ 80 %		0,86	0,05	0,14	-0,93	0,22
Température moyenne sur 24 h		0,79	0,01	0,22	0,89	-0,09	Température moyenne sur 24 h		0,83	0,03	0,18	0,91	-0,17
Température minimale		0,64	0,00	0,36	0,80	-0,00	Température minimale		0,70	0,01	0,30	0,84	-0,11
Durée de l'humidité ≤ 40 %		0,59	0,07	0,44	0,77	-0,27	Durée de l'humidité ≤ 40 %		0,62	0,09	0,42	0,79	-0,29
Durée des précipitations		0,57	0,39	0,71	-0,75	0,63	Durée des précipitations		0,64	0,35	0,55	-0,80	0,59
Humidité relative maximale		0,07	0,03	0,96	-0,27	0,18	Humidité relative maximale		0,04	0,00	0,96	-0,21	0,02
Vitesse du vent maximale instantanée	Classe 2	0,83	0,01	0,18	-0,11	0,91	Vitesse du vent maximale instantanée	Classe 2	0,84	0,01	0,16	-0,12	0,92
Vitesse moyenne du vent à 10 m		0,72	0,16	0,33	-0,40	0,85	Vitesse moyenne du vent à 10 m		0,75	0,22	0,32	-0,47	0,87
Hauteur des précipitations		0,48	0,04	0,54	-0,19	0,69	Hauteur des précipitations		0,37	0,02	0,64	-0,16	0,61
Pression atmosphérique		0,47	0,01	0,54	0,12	-0,69	Pression atmosphérique		0,31	0,01	0,69	0,07	-0,56

PMS : Paramètre Météorologique Synthétique ou condition météorologique de chaque classe

a : chaque paramètre météorologique moyenné a été normalisé avant d'être utilisés dans la procédure de classification des variables

b : Carré du coefficient de corrélation linéaire entre chaque paramètre météorologique et son PMS de sa classe

c : Carré du coefficient de corrélation linéaire entre chaque paramètre météorologique et le PMS de la classe la plus proche " au sens de la corrélation au carré, autre que sa propre classe

d : $1-R^2$ Ratio = $(1- R^2 \text{ intra-classe}) / (1- R^2 \text{ inter-classe})$

e : Corrélation linéaire entre chaque paramètre météorologique et chaque PMS de sa classe

Table 41. Complications maternelles et prénatales selon la survenue d'une pré-éclampsie sévère

Variable	Reference n = 102064	PE sévère ^b (n = 845)	P-value
Rupture membranaire plus de 12 heures avant l'accouchement			<,0001
<i>Non</i>	74760 (86,8)	634 (93,9)	
<i>Oui</i>	11341 (13,2)	41 (6,1)	
<i>Données manquantes</i>	15964	170	
Pathologie en cours de grossesse			<,0001
<i>Non</i>	82995 (90,2)		
<i>Oui</i>	9000 (9,8)	845 (100,0)	
<i>Données manquantes</i>	1007		
Age gestationnel, SA	39,1 ± 1,7	35,8 ± 3,7	<,0001
Poids de naissance, en gramme	3316 ± 514	2449 ± 888	<,0001
<i>Données manquantes</i>	251	2	
Poids de naissance inférieur à 1500g			<,0001
<i>Non</i>	101134 (99,3)	697 (82,7)	
<i>Oui</i>	680 (0,7)	146 (17,3)	
<i>Données manquantes</i>	251	2	
Petit poids pour l'âge gestationnel			<,0001
<i>Non</i>	92188 (90,6)	653 (77,6)	
<i>Oui</i>	9513 (9,4)	189 (22,4)	
<i>Données manquantes</i>	364	3	
Mort du fœtus à partir de 22 semaines d'aménorrhée			<,0001
<i>Non</i>	101677 (99,6)	830 (98,2)	
<i>Oui</i>	388 (0,4)	15 (1,8)	
Mode d'accouchement			<,0001
<i>Extraction instrumentale</i>	11551 (11,3)	58 (6,9)	
<i>Césarienne programmé</i>	9713 (9,5)	113 (13,4)	
<i>Césarienne urgent</i>	13035 (12,8)	419 (49,6)	
<i>Césarienne non précisée</i>	267 (0,3)	1 (0,1)	
<i>Voie basse</i>	67486 (66,1)	253 (30,0)	
<i>Données manquantes</i>	12	1	
Catégorie de maternité			<,0001
<i>Privée</i>	33065 (33,0)	133 (16,0)	
<i>Publique</i>	67203 (67,0)	700 (84,0)	
<i>Données manquantes</i>	1797	12	
Niveau de la maternité			<,0001
<i>Type I</i>	24421 (24,2)	99 (11,8)	
<i>Type II</i>	49170 (48,7)	350 (41,7)	
<i>Type III</i>	27434 (27,2)	390 (46,5)	
<i>Données manquantes</i>	1039	6	
Données présentées par la moyenne ± écart-type ou n = Effectif et (pourcentage) selon chaque modalité indiquée ; PE : pré-éclampsie			

Table 42. Caractéristiques des covariates selon la précocité de la pré-éclampsie sévère

Variables	Accouchement avant 34 semaines d'aménorrhée			Accouchement après 34 semaines d'aménorrhée		
	Reference n=1167	PE sévère ^a n=212	P-value	Reference n=100897	PE sévère ^a n=633	P-value
Variables au niveau individuel						
Âge maternel, ans	30,9 ± 5,7	31,8 ± 5,7	0,04	31,1 ± 5,1	31,5 ± 5,6	0,16
Âge maternel			0,15			0,004
≤ 20 ans	33 (2,8)	4 (1,9)		1563 (1,5)	12 (1,9)	
Entre 21 à 35 ans	847 (72,6)	143 (67,5)		74966 (74,3)	433 (68,4)	
≥ 35 ans	287 (24,6)	65 (30,7)		24368 (24,2)	188 (29,7)	
Niveau d'étude			0,34			0,61
Non ou primaire	28 (4,0)	8 (5,6)		2180 (2,7)	18 (3,5)	
Secondaire	130 (18,6)	31 (21,8)		10924 (13,8)	73 (14,3)	
Baccalauréat	179 (25,6)	41 (28,9)		16570 (20,9)	112 (21,9)	
Post baccalauré	361 (51,7)	62 (43,7)		49702 (62,6)	308 (60,3)	
Statut professionnel, Col-bleu versus Col-blanc	391 (62,4)	83 (62,9)	0,91	39043 (55,1)	302 (65,8)	<,0001
Mère célibataire, Oui versus Non	21 (2,2)	2 (1,3)	0,45	1786 (2,2)	19 (3,7)	0,02
Consommation de l'alcool pendant la grossesse, Oui versus Non	7 (0,7)		0,24	270 (0,3)	3 (0,6)	0,35
Consommation du tabac pendant la grossesse, Oui versus Non	79 (8,3)	9 (4,9)	0,11	4578 (5,6)	38 (7,1)	0,12
Antécédents de prématurité, Oui versus Non	168 (15,2)	28 (14,1)	0,71	3566 (4,0)	53 (9,1)	<,0001
Antécédents de césarienne, Oui versus Non	140 (12,6)	29 (14,3)	0,50	9784 (10,2)	87 (14,3)	0,0009
Primarité, Oui versus Non	543 (46,5)	113 (53,3)	0,07	41830 (41,5)	381 (60,2)	<,0001
Diabète gestationnel, Oui versus Non	34 (2,9)	14 (6,6)	0,007	4028 (4,0)	118 (18,6)	<,0001
Sexe du fœtus, Male versus Femelle	643 (57,1)	96 (45,7)	0,002	51631 (51,3)	315 (49,8)	0,45
Densité de la commune, habitants / km ²	2724 ± 1630,2	2655 ± 1716	0,47	2657 ± 1760	2697 ± 1697	0,47
Niveau d'urbanisation, Urbain ou Suburbain versus Rural	962 (82,4)	168 (79,2)	0,27	78274 (77,6)	518 (81,8)	0,01
Présence de grands espaces naturels, Oui versus Non	866 (74,2)	169 (79,7)	0,09	72322 (71,7)	452 (71,4)	0,88
Variable au niveau de commune						
Proportion d'habitants ayant le niveau d'étude à partir du Baccalauréat, %	16,4 ± 1,8	16,5 ± 1,8	0,27	16,6 ± 1,7	16,8 ± 1,8	0,05
Proportion de chômeurs, %	12,4 ± 5,8	11,9 ± 5,5	0,37	11,3 ± 5,6	11,1 ± 5,5	0,82
Proportion d'habitants travaillant en dehors des Yvelines, %	40,2 ± 5,1	40,7 ± 5,0	0,11	39,9 ± 5,3	40,1 ± 5,2	0,50
Commune dont plus de 50 % d'habitants travaillant en dehors des Yvelines, Oui versus Non	142 (12,2)	33 (15,6)	0,17	16671 (16,5)	108 (17,1)	0,72
Revenu médian par ménage, €/an	35751 ± 8347	36640 ± 8207	0,11	37610 ± 8405	37558 ± 8095	0,88

Données présentées par la moyenne ± écart-type ou n = Effectif et (pourcentage) selon chaque modalité indiquée ; ^aPE : pré-éclampsie

Table 43. Pré-éclampsie sévère, accouchement avant 34 SA et les trois paramètres représentatifs des conditions météorologiques en Yvelines selon les quinzaines du mois du milieu de la fenêtre la plus influente

Quinzaines ^a	Pré-éclampsie sévère		Accouchement avant 34 SA ^b	Humidité relative minimale, % ^b	Température moyenne sur 24h, °C ^b	Vitesses du vent maximal instantané, m/s ^b
	Pré-éclampsie sévère ^b	HR [95% CI] ^c				
JAN1	26 (0,59 %)	0,5 [0,3 - 0,7]	49 (1,11 %)	75,6 ± 5,3	3,7 ± 3,0	10,2 ± 1,9
JAN2	36 (0,83 %)	0,7 [0,4 - 1,0]	62 (1,43 %)	71,8 ± 5,7	2,9 ± 1,9	10,4 ± 1,2
FEV1	37 (0,87 %)	0,7 [0,5 - 1,0]	53 (1,25 %)	64,8 ± 6,3	3,1 ± 2,4	9,5 ± 1,1
FEV2	33 (0,79 %)	0,6 [0,4 - 1,0]	64 (1,53 %)	63,4 ± 5,0	5,4 ± 1,7	10,2 ± 2,2
MAR1	32 (0,72 %)	0,6 [0,4 - 0,9]	60 (1,35 %)	53,9 ± 7,2	6,7 ± 1,8	10,9 ± 1,8
MAR2	36 (0,79 %)	0,6 [0,4 - 0,9]	60 (1,32 %)	49,4 ± 5,9	8,4 ± 2,5	10,8 ± 1,7
AVR1	22 (0,52 %)	0,4 [0,2 - 0,7]	67 (1,59 %)	45,9 ± 6,0	10,1 ± 2,2	10,7 ± 1,5
AVR2	35 (0,87 %)	0,7 [0,4 - 1,0]	67 (1,66 %)	46,2 ± 6,3	11,9 ± 1,6	10,3 ± 1,5
MAI1	40 (0,94 %)	0,7 [0,5 - 1,1]	64 (1,50 %)	47,1 ± 7,4	13,3 ± 1,9	9,8 ± 0,5
MAI2	28 (0,71 %)	0,6 [0,4 - 0,9]	61 (1,54 %)	47,6 ± 7,3	15,4 ± 1,2	10,0 ± 0,7
JUN1	34 (1,00 %)	0,8 [0,5 - 1,2]	46 (1,35 %)	50,2 ± 2,9	15,7 ± 0,6	10,2 ± 0,9
JUN2	36 (0,92 %)	0,7 [0,5 - 1,1]	44 (1,12 %)	44,0 ± 6,1	18,1 ± 1,4	10,2 ± 1,3
JUI1	37 (0,89 %)	0,7 [0,5 - 1,1]	42 (1,01 %)	43,0 ± 4,6	18,0 ± 1,4	11,0 ± 0,7
JUI2	35 (0,72 %)	0,6 [0,4 - 0,9]	40 (0,82 %)	41,7 ± 4,0	18,5 ± 1,0	10,0 ± 0,7
AOU1	43 (1,03 %)	0,8 [0,5 - 1,2]	58 (1,39 %)	45,1 ± 6,8	18,6 ± 1,4	10,1 ± 0,8
AOU2	39 (0,92 %)	0,7 [0,5 - 1,1]	67 (1,58 %)	46,4 ± 7,8	17,4 ± 1,1	10,3 ± 0,7
SEP1	43 (1,00 %)	0,8 [0,6 - 1,2]	70 (1,62 %)	47,7 ± 3,7	15,3 ± 1,1	9,8 ± 1,0
SEP2	53 (1,21 %)	Reference	66 (1,50 %)	54,1 ± 6,5	13,9 ± 1,4	9,3 ± 1,3
OCT1	34 (0,75 %)	0,6 [0,4 - 1,0]	54 (1,20 %)	61,2 ± 5,2	11,7 ± 1,5	9,2 ± 0,8
OCT2	32 (0,70 %)	0,6 [0,4 - 0,9]	56 (1,23 %)	67,1 ± 4,9	9,3 ± 1,3	9,2 ± 0,8
NOV1	27 (0,64 %)	0,5 [0,3 - 0,8]	52 (1,24 %)	75,5 ± 4,3	8,0 ± 1,6	9,8 ± 1,8
NOV2	33 (0,75 %)	0,6 [0,4 - 0,9]	50 (1,14 %)	76,0 ± 3,0	5,4 ± 2,8	10,8 ± 2,2
DEC1	32 (0,72 %)	0,6 [0,4 - 0,9]	65 (1,47 %)	76,7 ± 4,1	3,4 ± 2,4	11,1 ± 2,1
DEC2	42 (0,90 %)	0,7 [0,5 - 1,0]	62 (1,32 %)	77,9 ± 3,8	3,5 ± 3,2	10,2 ± 2,0

^a: Quinzaines du mois situé au milieu de la fenêtre la plus influente ; ^b: Données présentées par la moyenne ± écart-type ou Effectif et (pourcentage) ; ^c: HR = Hazard Ratio de la PE sévère et 95 % IC = Intervalle de Confiance à 95 % obtenus à partir du modèle de Cox ajusté sur les facteurs de confusions (l'âge maternelle, niveau d'étude de la mère, mère avec un statut professionnel de col-bleu, antécédents de prématurité, antécédents de césarienne, primarité, Diabète gestationnel et Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère)

Table 44. Pré-éclampsie sévère, accouchement avant 34 SA et les trois paramètres représentatifs des conditions météorologiques en Yvelines selon les mois du milieu de la fenêtre la plus influente

Mois ^a	Pré-éclampsie sévère		Accouchement avant 34 SA ^b	Humidité relative minimale, % ^b	Température moyenne sur 24h, °C ^b	Vitesses du vent maximal instantané, m/s ^b
	Pré-éclampsie sévère ^b	HR [95% CI] ^c				
Janvier	62 (0,71 %)	0,73 [0,56 - 0,95]	111 (1,27 %)	73,7 ± 5,8	3,3 ± 2,5	10,3 ± 1,6
Février	70 (0,83 %)	0,78 [0,59 - 1,03]	117 (1,39 %)	64,1 ± 5,7	4,3 ± 2,4	9,8 ± 1,8
Mars	68 (0,76 %)	0,93 [0,71 - 1,22]	120 (1,34 %)	51,6 ± 6,9	7,6 ± 2,3	10,8 ± 1,7
Avril	57 (0,69 %)	0,83 [0,63 - 1,09]	134 (1,63 %)	46,1 ± 6,2	11,0 ± 2,1	10,5 ± 1,5
Mai	68 (0,83 %)	0,90 [0,69 - 1,16]	125 (1,52 %)	47,4 ± 7,3	14,3 ± 1,9	9,9 ± 0,6
Juin	70 (0,95 %)	0,95 [0,74 - 1,21]	90 (1,23 %)	46,9 ± 5,8	17,0 ± 1,6	10,2 ± 1,1
Juillet	72 (0,79 %)	0,82 [0,61 - 1,10]	82 (0,90 %)	42,3 ± 4,4	18,3 ± 1,2	10,4 ± 0,8
Août	82 (0,98 %)	1,12 [0,84 - 1,48]	125 (1,49 %)	45,8 ± 7,4	18,0 ± 1,4	10,2 ± 0,7
Septembre	96 (1,10 %)	Référence	136 (1,56 %)	51,0 ± 6,2	14,6 ± 1,4	9,6 ± 1,2
Octobre	66 (0,73 %)	0,68 [0,52 - 0,90]	110 (1,21 %)	64,2 ± 5,8	10,5 ± 1,9	9,2 ± 0,8
Novembre	60 (0,70 %)	0,80 [0,58 - 1,09]	102 (1,19 %)	75,8 ± 3,7	6,7 ± 2,6	10,3 ± 2,1
Décembre	74 (0,81 %)	1,03 [0,80 - 1,33]	127 (1,39 %)	77,3 ± 4,0	3,4 ± 2,8	10,6 ± 2,1

^a: Mois situé au milieu de la fenêtre la plus influente ; ^b: Données présentées par la moyenne ± écart-type ou Effectif et (pourcentage) ; ^c: HR = Hazard Ratio de la PE sévère et 95 % IC = Intervalle de Confiance à 95 % obtenus à partir du modèle de Cox ajusté sur les facteurs de confusions (l'âge maternelle, niveau d'étude de la mère, mère avec un statut professionnel de col-bleu, antécédents de prématurité, antécédents de césarienne, primarité, Diabète gestationnel et Niveau d'urbanisation de la commune de résidence de la mère)

Table 45. Mode d'accouchement chez 212 patientes ayant la PE sévère et accouché avant 34 SA

Mode d'accouchement	Effectif (%)
Extraction instrumentale	1 (0,5 %)
Voix basse	15 (7 %)
Mode d'accouchement non précisé	1 (0,5 %)
Césarienne programmé	40 (18,9 %)
Césarienne urgent	155 (73,1 %)

III. Figures de résultats

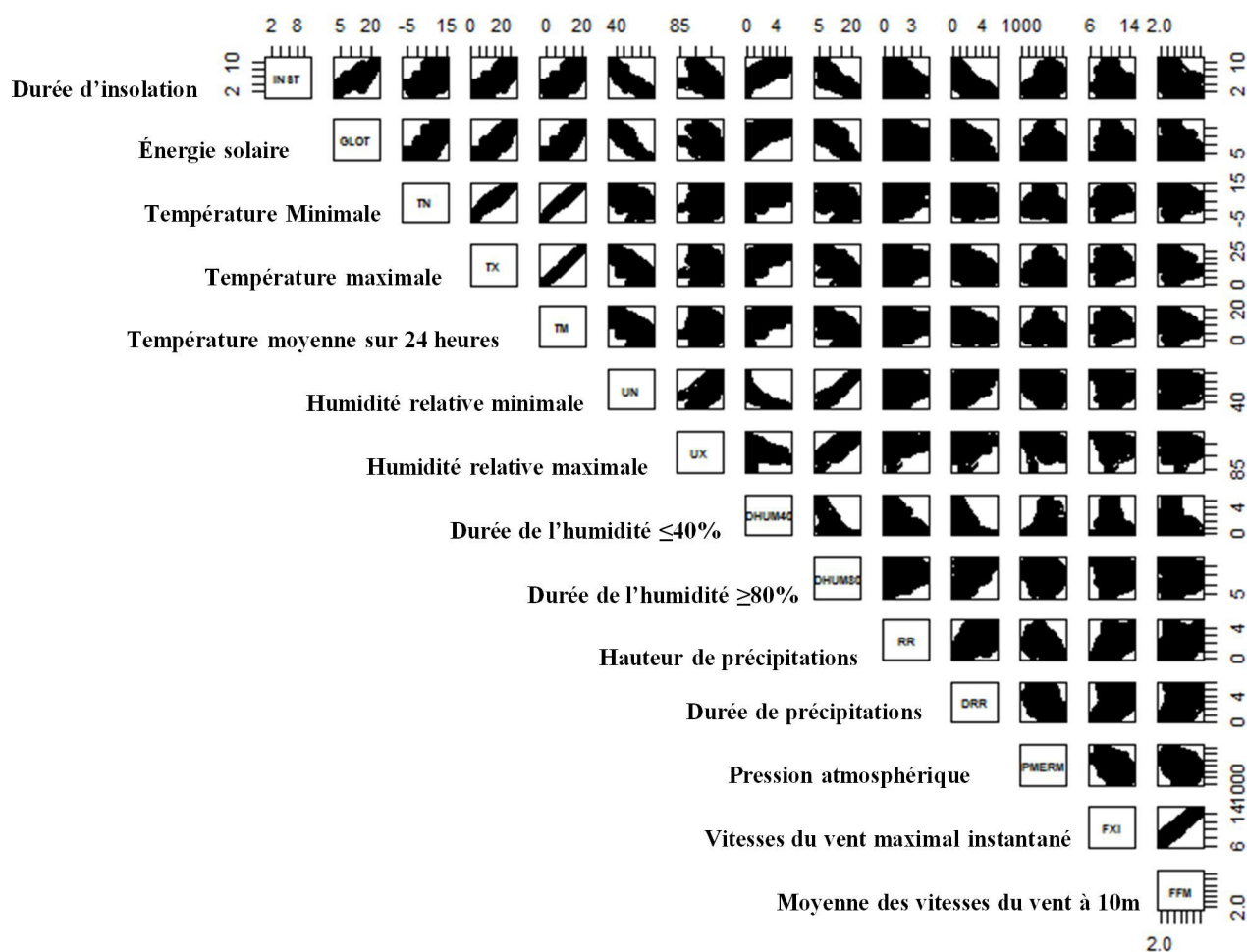


Figure 31. Corrélation entre les paramètres météorologiques en moyennes journalières en Yvelines

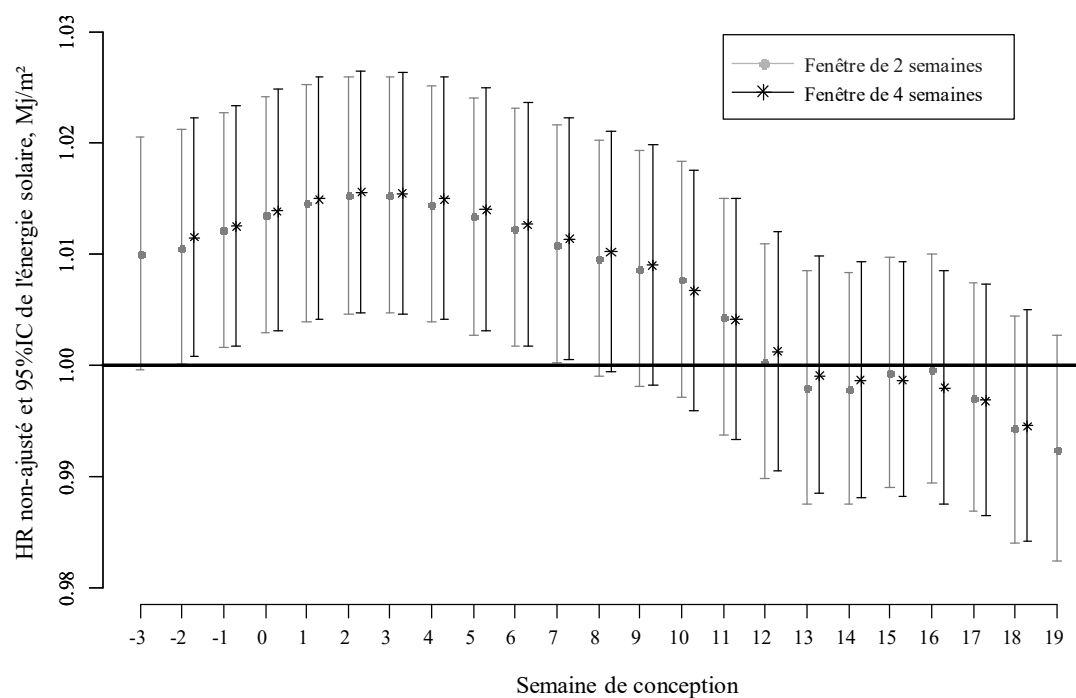


Figure 32. Relation entre la pré-éclampsie sévère et l'énergie solaire sans avoir pris en compte les facteurs de confusions selon la semaine de conception

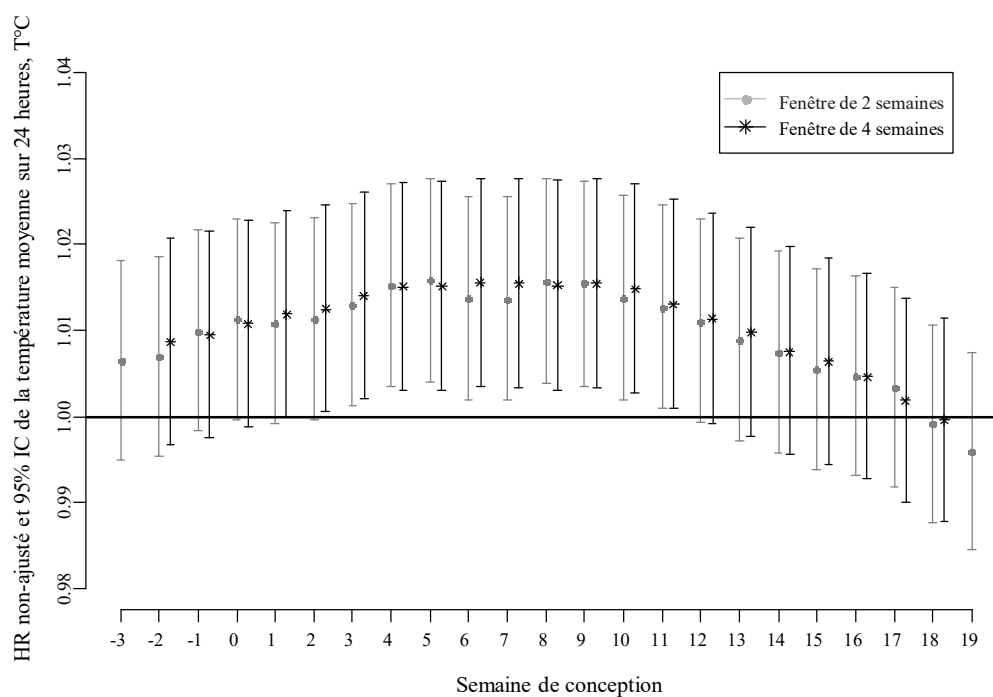


Figure 33. Relation entre la pré-éclampsie sévère et la température moyenne sur 24 heures sans avoir pris en compte les facteurs de confusions selon la semaine de conception

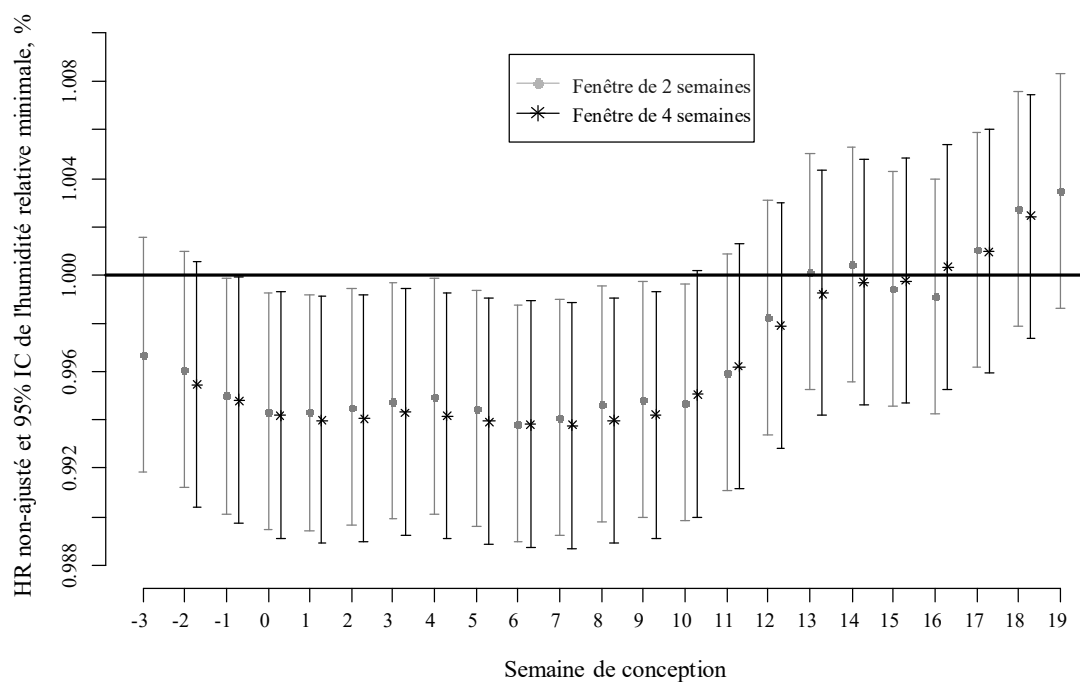


Figure 34. Relation entre la pré-éclampsie sévère et l'humidité relative minimale sans avoir pris en compte les facteurs de confusions selon la semaine de conception

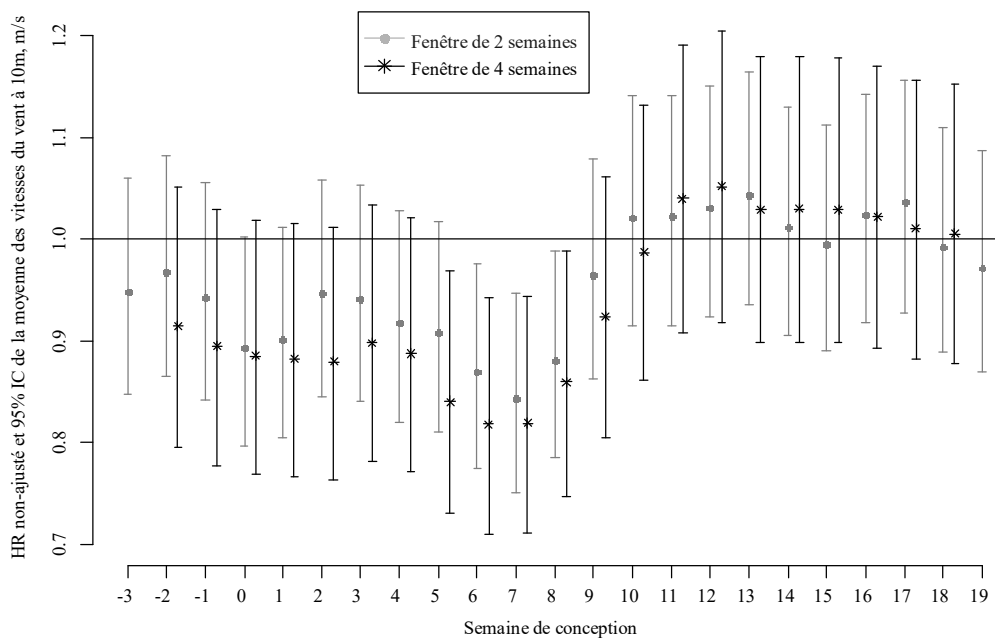


Figure 35. Relation entre la pré-éclampsie sévère et la vitesse du vent maximale instantanée sans avoir pris en compte les facteurs de confusions selon la semaine de conception

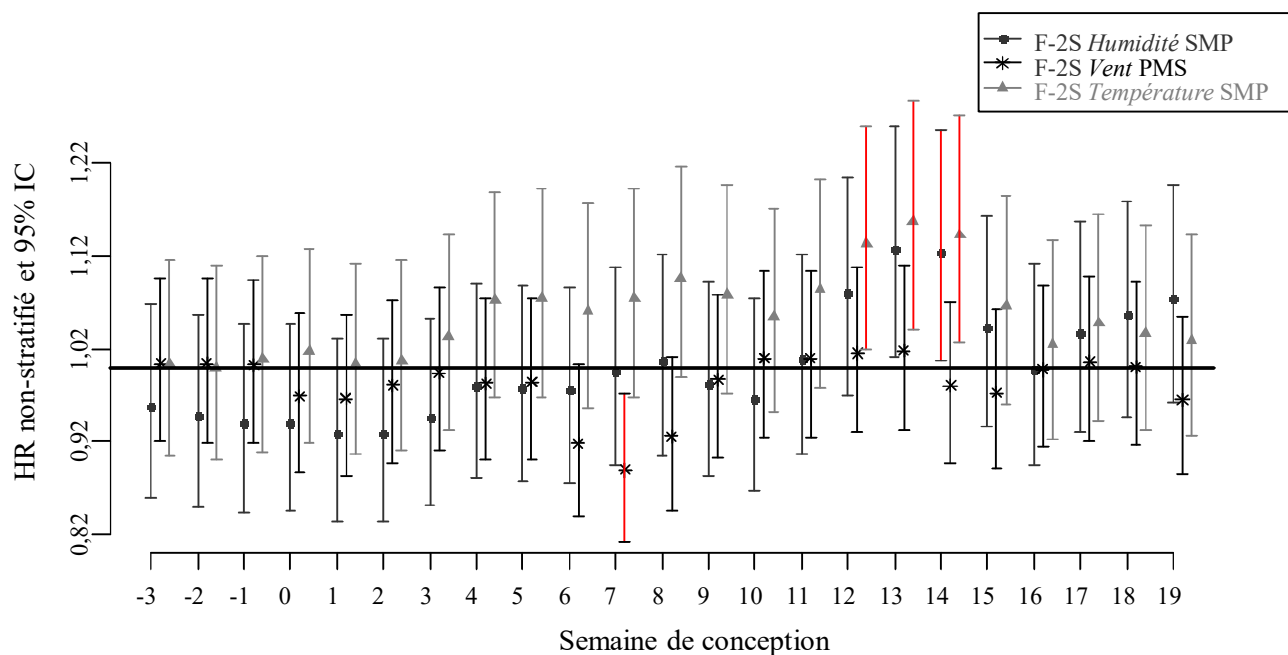


Figure 36. Relation entre la pré-éclampsie sévère et les paramètres météorologiques synthétiques sur une fenêtre de 2 semaines (F-2S PMS) selon la semaine de conception sans stratification et sans avoir pris en compte les facteurs de confusion

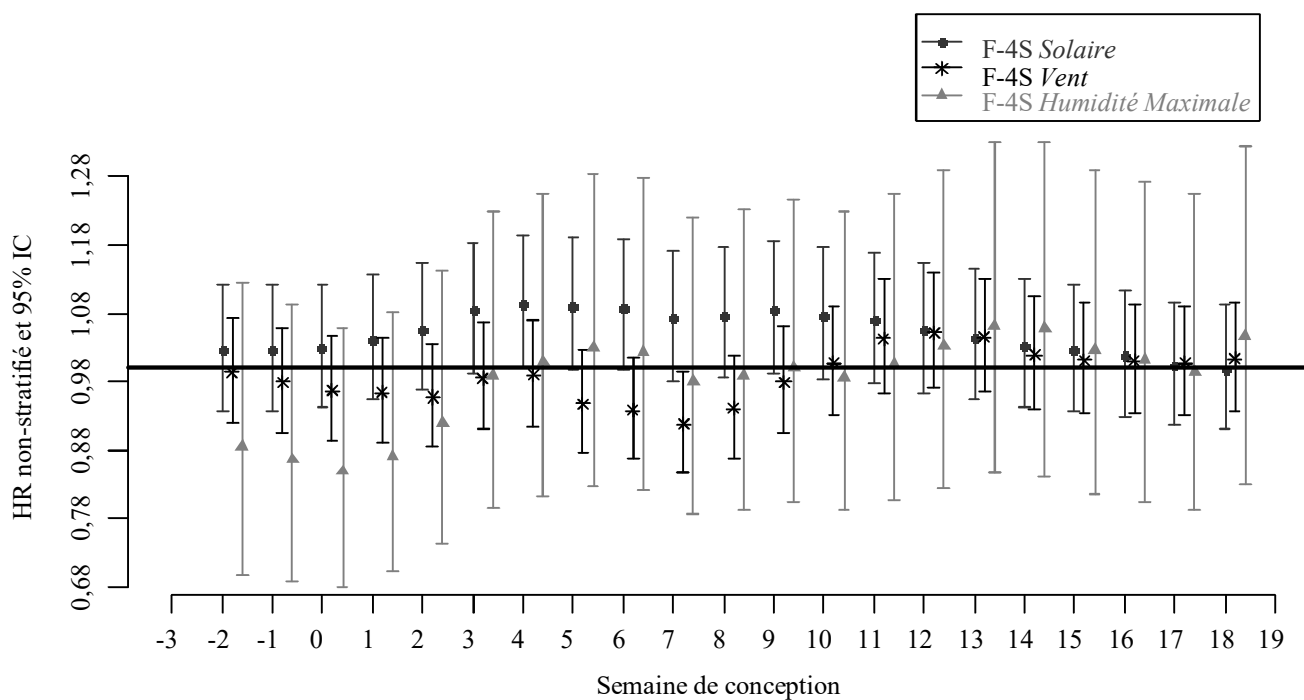


Figure 37. Relation entre la pré-éclampsie sévère et les paramètres météorologiques synthétiques sur une fenêtre de 4 semaines (F-4S PMS) selon la semaine de conception sans stratification et sans avoir pris en compte les facteurs de confusion

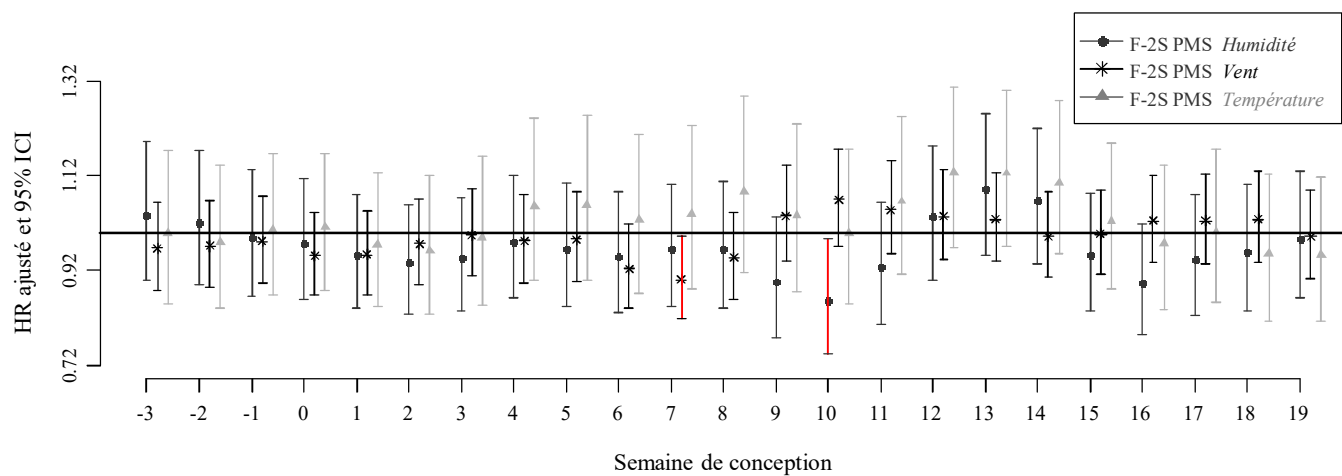


Figure 38. Relation entre la pré-éclampsie sévère et les paramètres météorologiques synthétiques sur une fenêtre de 4 semaines (F-4S PMS) selon la semaine de conception après avec stratification et prise en compte les facteurs de confusion

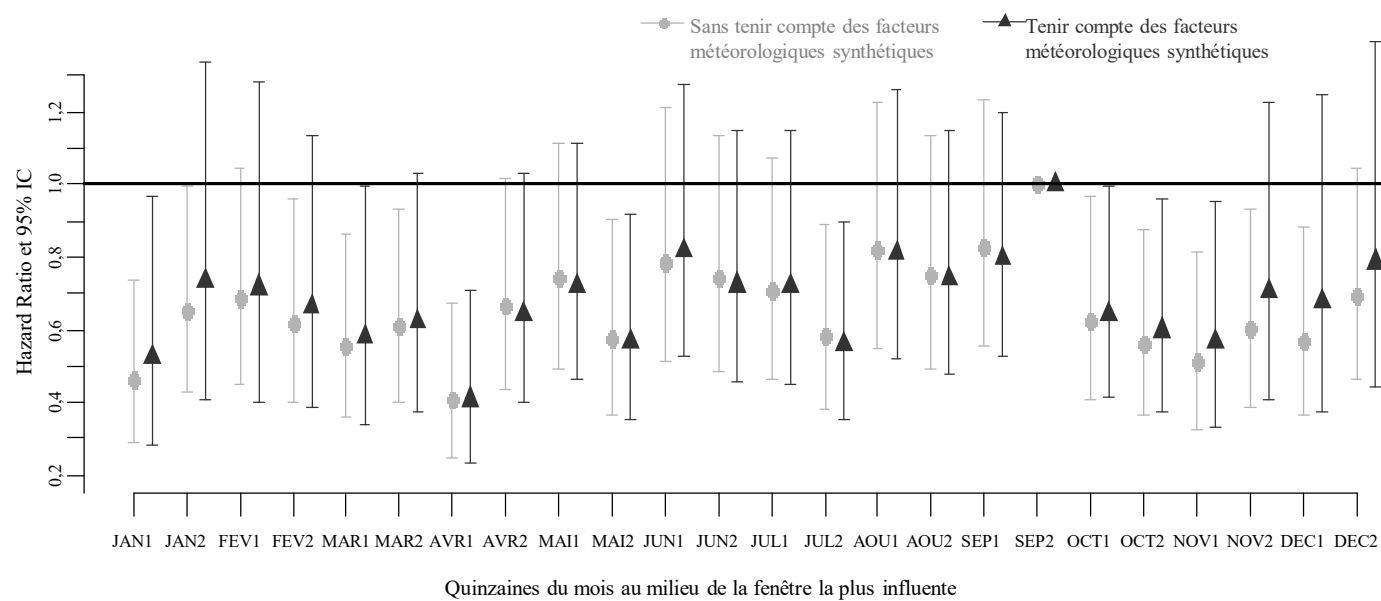


Figure 39. Risque de pré-éclampsie sévère selon les quinzaines du mois situé au milieu de la fenêtre la plus influente

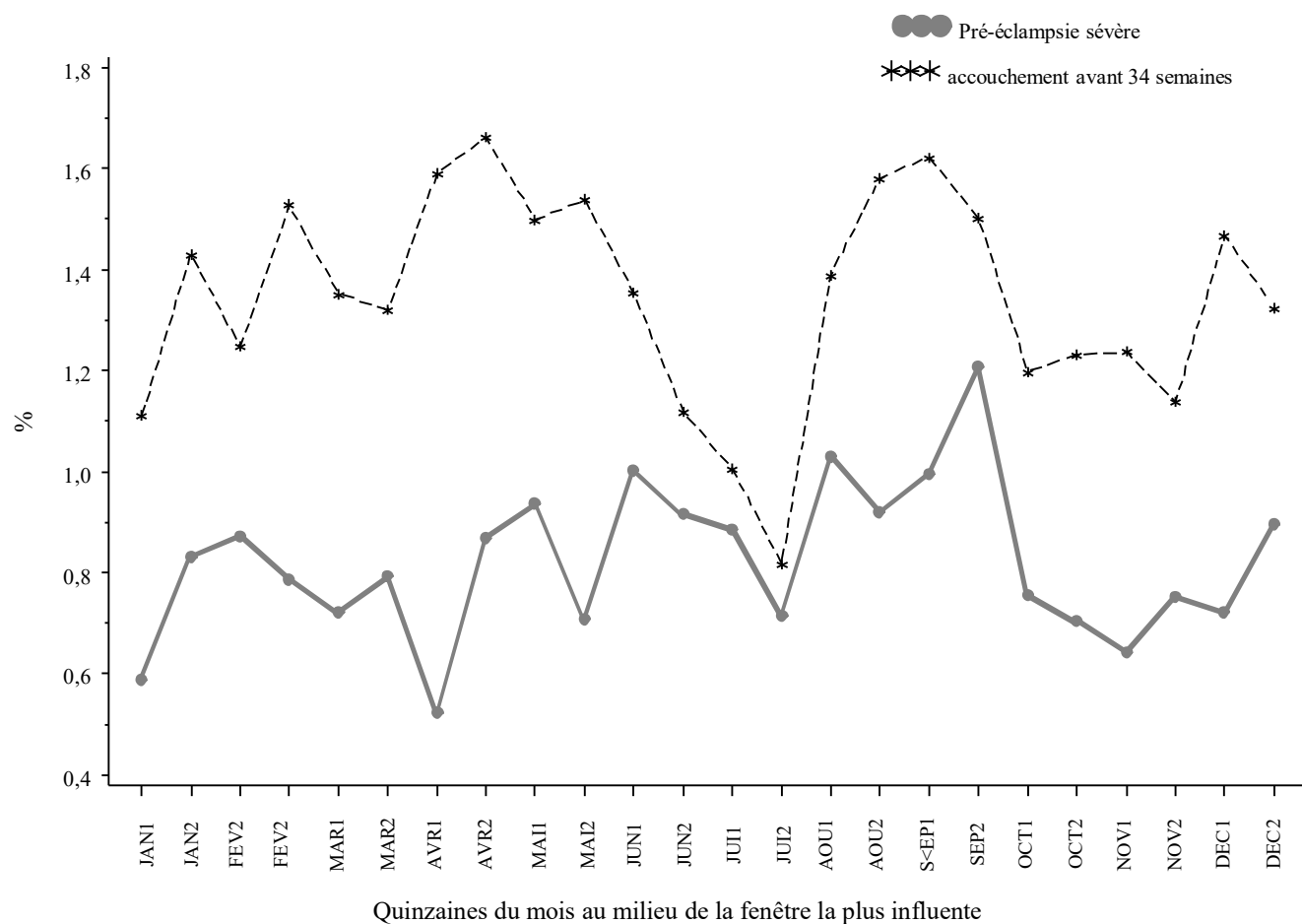


Figure 40. Risque de pré-éclampsie sévère et d'accouchement avant 34 SA selon les quinzaines du mois situé au milieu de la fenêtre la plus influente

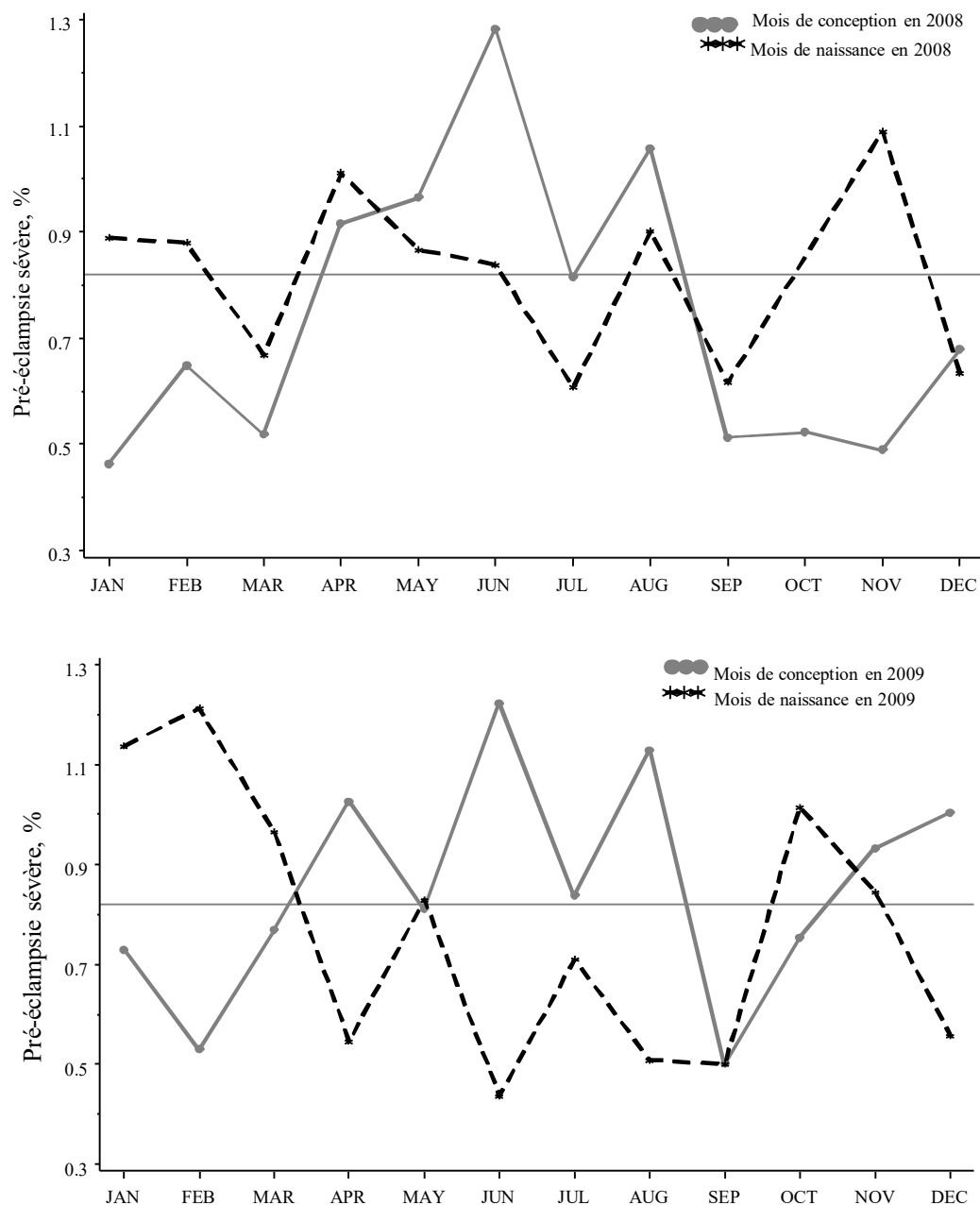


Figure 41. Taux de la pré-éclampsie sévère selon le mois de la conception et de la naissance en 2008 et 2009

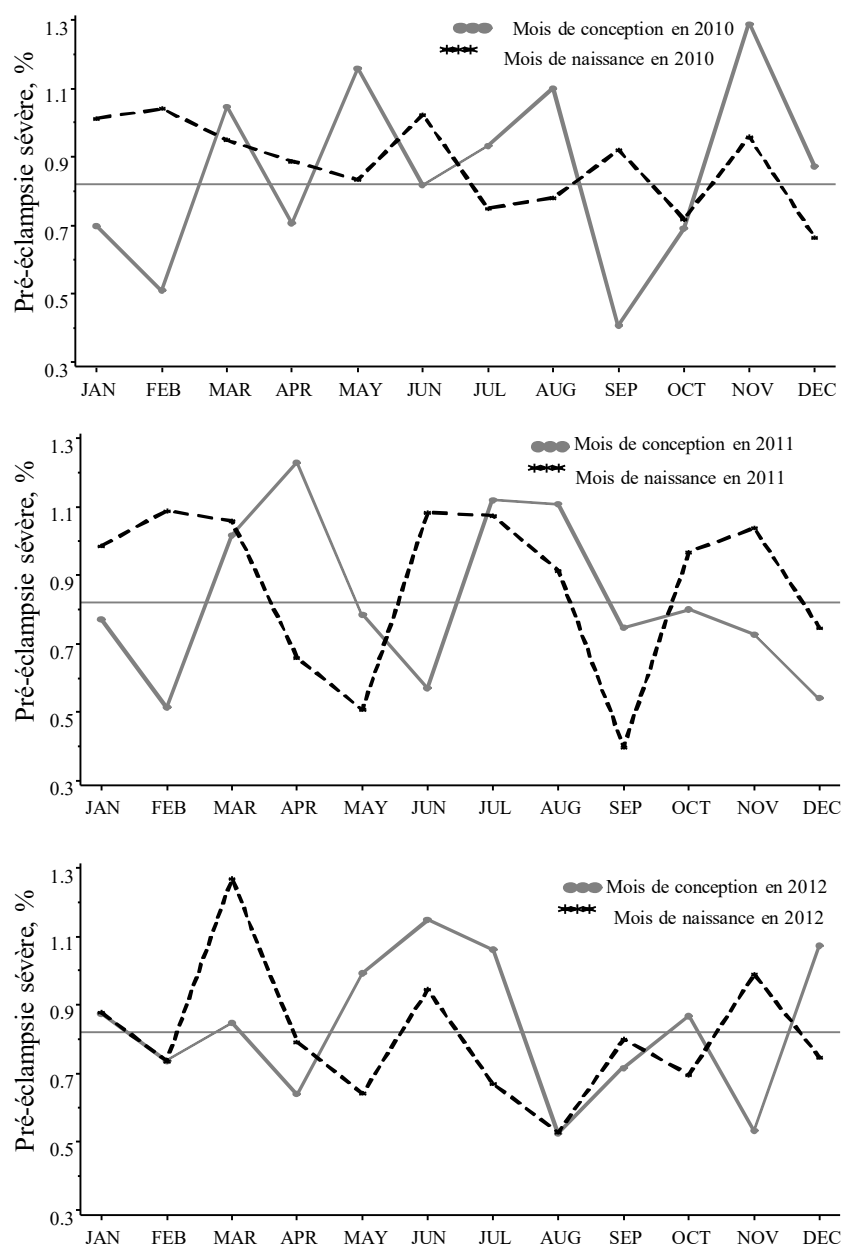


Figure 42. Taux de la pré-éclampsie sévère selon le mois de la conception et de la naissance en 2010 et 2012

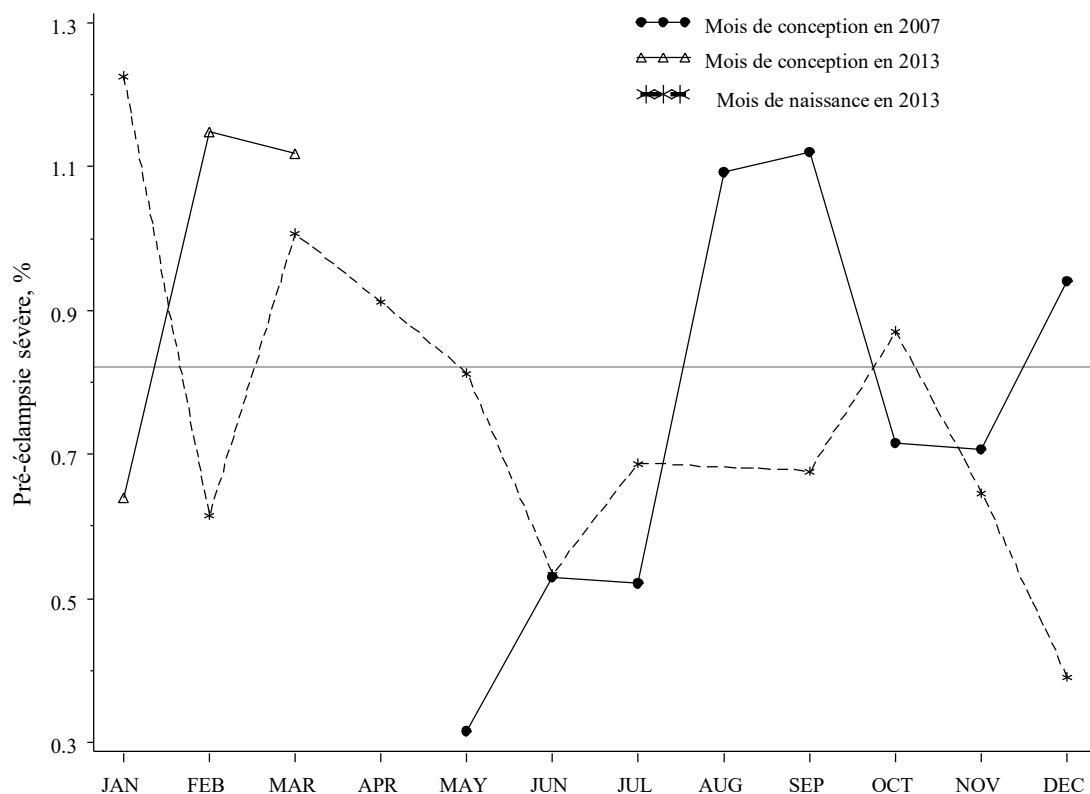


Figure 43. Taux de la pré-éclampsie sévère selon le mois de la conception en 2007 et 2013 et selon le mois de la naissance en 2013

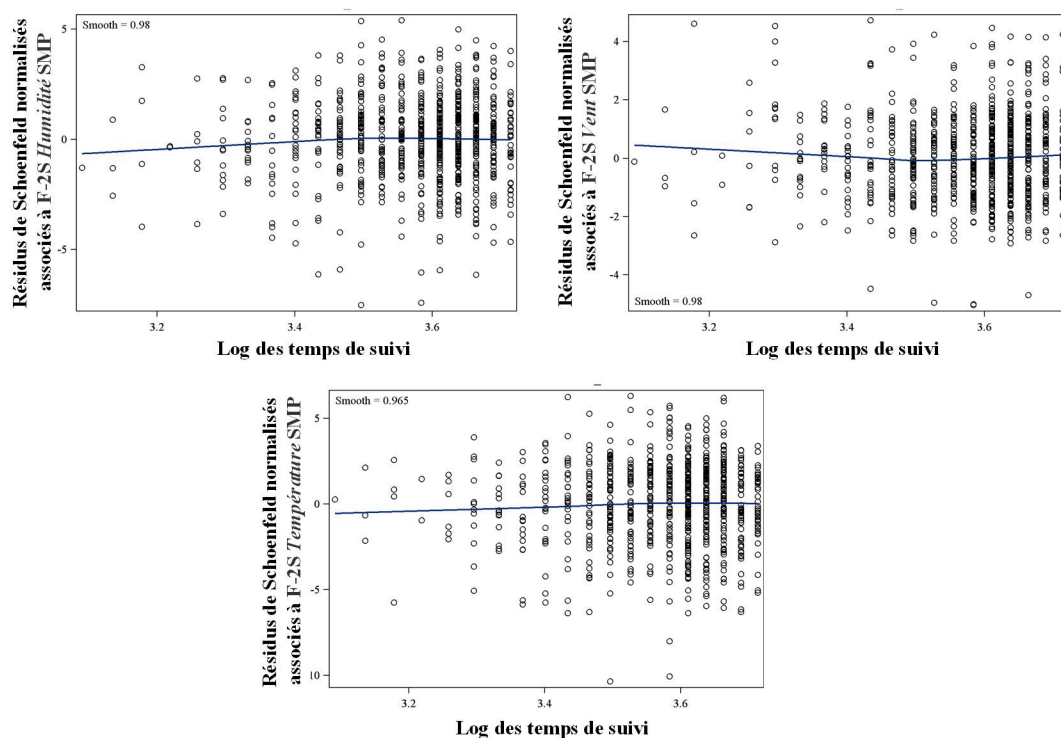


Figure 44. Graphiques des résidus de Schoenfeld pour les paramètres météorologiques synthétiques des semaines 6-7 après la date de conception versus le log des temps de suivi

IV. Articles

Conséquences des conditions météorologiques sur l'issue de la grossesse : revue de la littérature

MOHAMED LAIDI¹
 ARIANE BOUMENDIL^{Q1}
 THI-CHIEN TRAN^{Q2}
 HADY KABA^{Q3}
 PATRICK ROZENBERG^{Q4}
 PHILIPPE AEGERTER^{Q5}

¹ Université de Versailles
 Saint-Quentin-en-Yvelines
 UFR de Médecine Paris-
 Ile-de-France-Ouest
 UPRES EA 2506
 Hôpital Ambroise Paré
 9, avenue Charles de
 Gaulle
 92100 Boulogne
 France
 <mohamed.laaidi@uvsq.fr>

² Hôpital Ambroise Paré
 Unité de Recherche
 Clinique Paris-Ouest
 (AP-HP)
 9, avenue Charles de
 Gaulle
 92100 Boulogne
 France

³ CH Poissy-St-Germain
 Département
 d'obstétrique
 Rue du Champ Gaillard
 78303 Poissy cedex
 France

Tirés à part :
 M. Laidi

Article reçu le 10 août 2010,
 accepté le 26 janvier 2011

doi: 10.1684/ers.2011.0432

Résumé. L'objectif de cet article est de faire la synthèse des principales études sur l'influence des conditions météorologiques sur les issues de la grossesse. La sélection des articles, réalisée à partir de la base Medline[®] pour la période 1980-2010, a porté sur la conception, la prématurité, le retard de croissance et la pré-éclampsie. Cent trente-quatre articles ont été revus. La plupart des études font état d'une saisonnalité des naissances, du taux de prématurité, des poids de naissance et de la pré-éclampsie. Ces variations sont hétérogènes en amplitude et en périodicité selon les pays. Trois mécanismes sont évoqués : la latitude et l'ensoleillement, le climat et la température, et enfin les ressources alimentaires. Mais chaque étude privilégie un mécanisme différent. Les divergences de conclusions des études peuvent s'expliquer par l'intrication des conditions environnementales, par le contexte culturel et socio-économique, et enfin par les méthodes mises en œuvre : définitions des issues de la grossesse, méthodes de mesure de l'environnement, facteurs de confusion considérés, plan expérimental, modélisation statistique. La diversité des approches rend la synthèse difficile mais celle-ci pourrait résulter d'une amélioration des méthodes. Une meilleure compréhension de l'influence des facteurs environnementaux pourrait, par une prévention plus efficace, contribuer à réduire les problèmes de développement fœtal dont les conséquences peuvent être à long terme.

Mots clés : grossesse ; météorologie ; **Q6** prématurité ; développement fœtal.

Abstract

Effects of meteorological conditions on pregnancy outcome : Literature review

The aim of this paper is to summarize the main studies of the influence of meteorological conditions on pregnancy outcome. The selection of articles made from the Medline[®] database for 1980-2010 focused on conception, preterm birth, growth restriction, and preeclampsia. We reviewed 134 articles. In most, birth weight and preterm birth showed a seasonal rhythm, explained in part by temperature variations and sometimes by atmospheric pressure as well. Most studies indicated seasonality in births, rates of preterm birth, birth weight and preeclampsia. These variations are heterogeneous in amplitude and periodicity from country to country. Three mechanisms are discussed: latitude and sunlight, climate and temperature, and the food supply. But each study emphasizes a different mechanism. The close entanglement of environmental conditions, cultural background, and socio-economic factors may explain some of the differences in study findings. The methods used might also play a role: definitions of pregnancy outcomes, methods for measuring environmental confounding factors, experimental design, and statistical models. The diversity of approaches makes any summary difficult but it could result from improved methods might facilitate it. A better understanding of the influence of environmental factors could, through more effective prevention, help to reduce fetal developmental problems, which may have long-term consequences.

Key words: meteorology; pregnancy; **Q7** prematurity; foetal development.

Pour citer cet article : Laaidi M, Boumendil A, Tran TC, Kaba H, Rozenberg P, Aegerter P. Conséquences des conditions météorologiques sur l'issue de la grossesse : revue de la littérature. *Env Risque Sante* 2011. xx. doi : 10.1684/ers.2011.0432

La connaissance des effets des saisons sur la reproduction humaine est ancienne, voire traditionnelle – ainsi Hippocrate pensait que le temps avait une influence sur les processus physiologiques humains [1] –, mais leur étude scientifique est plus récente. La médecine moderne les a relativement négligées, pensant que les conditions météorologiques ne sont qu'un élément favorisant des problèmes de santé, relativement anecdotique, alors qu'elles pourraient se révéler un facteur causal. L'évolution climatique récente, d'origine anthropique, invite à les reconsidérer. Leur prise en compte permettrait une meilleure prise en charge des patients, une réduction de l'incidence de certaines pathologies et, par suite, une probable réduction des dépenses de santé, notamment en facilitant la gestion des services d'urgence.

À notre connaissance, les études sur l'influence potentielle des conditions environnementales vis-à-vis des différentes anomalies du développement intra-utérin et de la grossesse n'ont pas encore fait l'objet de publications de synthèse en français. L'objectif de cet article est donc de procéder à un balayage de la littérature sur les problèmes liés à la grossesse en relation avec les conditions météorologiques, à l'exception des décès maternels et des malformations congénitales. Un second article traitera de la pollution atmosphérique, aux interactions complexes avec les conditions météorologiques.

Méthode

Outre la saisonnalité des naissances *per se*, trois types d'issues ont été étudiés : prématurité et décès *in utero*, petit poids et retard de croissance, pré-éclampsie. Nous n'avons considéré ni les malformations congénitales qui peuvent répondre à des causes très spécifiques en fonction de leur nature ni le développement psychomoteur (intelligence, autisme, schizophrénie) où il est difficile de démêler les effets sociaux, notamment la scolarisation, également saisonnière. La sélection des articles a débuté par une interrogation de la base Medline¹ pour la période 1980-2010. Les références antérieures à 1980 comptent pour à peine 4 % et sont plutôt consacrées aux malformations congénitales.

Les références ont d'abord été filtrées sur le titre, puis les articles sélectionnés sur le résumé afin d'écarter ceux où les conditions météorologiques n'étaient qu'un facteur d'ajustement, contrôlé mais non analysé, ou ceux qui ne concernaient pas la grossesse mais la santé néonatale. Les résumés de congrès ont été exclus, ainsi que les articles écrits dans une langue différente de l'anglais, de l'allemand ou du français, ou enfin les articles inatteignables. Les références incluses dans les documents obtenus ont également été explorées ainsi que les articles dits reliés

dans Pubmed, jusqu'à saturation. Les requêtes initiales ont porté sur les mots-clefs majeurs (MeSH Major Topic), les mots du titre ou du résumé (Title/Abstract). Elles ont croisé :

- d'une part les thèmes obstétricaux :
 - prématurité : *preterm OR prematurity OR premature* ;
 - petit et très petit poids de naissance : (*low birth weight OR (very low birth weight) OR LBW or VLBW*) ;
 - retard de croissance intra-utérin : (*intrauterine growth AND (restriction or retardation)*) OR IUGR ;
 - pré-éclampsie : *pre-eclampsia OR (pregnancy and toxemia)* ;
 - décès in utero : (*fetal death*) OR (*embryo loss*) ;
- et d'autre part les thèmes météorologiques ou de saisonnalité : *meteorology OR weather[Title/Abstract] OR meteorological OR season AND ("humans" [MeSH Terms] AND "infant, newborn" [MeSH Terms] AND ("1980" [PDAT] : "2010" [PDAT]))* .

Les références ont été gérées dans le logiciel bibliographique « open source » Zotero².

Résultats

Définitions et facteurs de risque

Nous avons retenu les définitions suivantes :

- une naissance *prématurée* est celle qui intervient à un âge gestationnel inférieur à 37 semaines complètes. Les principales causes directes en sont les grossesses multiples (environ 20 % des cas), les infections génito-urinaires et les anomalies utéro-placentaires (béance du col, malformation utérine, insuffisance placentaire, *placenta praevia*). L'hypertension artérielle maternelle et la toxémie gravidique (pré-éclampsie, éclampsie) peuvent la favoriser. Enfin, les facteurs démographiques et sociaux de risque d'accouchement prématuré identifiés sont nombreux, dont l'âge maternel inférieur à 18 ans ou supérieur à 35 ans, le tabagisme, l'alcoolisme, les mauvaises conditions socio-économiques (pénibilité du travail, conditions familiales, déplacements quotidiens) ;
- un *petit poids de naissance* est défini comme un poids inférieur à 2 500 g, incluant ou non, selon les études, les enfants prématurés ou seulement ceux nés à terme. Le *très petit poids de naissance*, quant à lui, est inférieur à 1 500 g ;
- le *retard de croissance intra-utérin* peut être estimé de deux façons. Le *petit poids de naissance à terme* est parfois considéré comme un marqueur du retard de croissance intra-utérin : on admet alors que les enfants nés à 37 semaines ou après 37 semaines et pesant moins de 2 500 g ont eu un retard de croissance et ne sont pas petits simplement parce qu'ils sont nés trop tôt. Mais le retard

¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

² <http://www.zotero.org/>.

de croissance est également estimé à partir du *poids en dessous du 10^e percentile* des enfants du même sexe et de la même ethnie, d'âge gestationnel égal. Il permet de s'affranchir de l'effet de confusion dû à la prématurité lorsqu'on s'intéresse uniquement au petit poids de naissance. Parmi les causes directes, on retrouve : anomalie chromosomique, infection précoce, anomalie de l'utérus, pré-éclampsie ou petite taille familiale. Les facteurs de risque sont également l'âge maternel inférieur à 18 ans ou supérieur à 40 ans, la prise de toxiques ou de médicaments, la malnutrition ou des conditions économiques défavorables ;

– la *pré-éclampsie* est une pathologie se traduisant par une hypertension maternelle (gravidique) au dernier trimestre de la grossesse, pouvant être fatale (principalement dans les pays en développement). Cette pathologie complexe, multifactorielle et encore relativement mal comprise semble liée à un défaut d'implantation de l'embryon et à une mauvaise vascularisation du placenta, l'organisme maternel compensant le défaut de vascularisation du placenta par une hypertension artérielle et une réduction de la perfusion des autres organes. Les facteurs de risque principaux sont les antécédents de pré-éclampsie ou une hypertension artérielle préexistante mais aussi la primiparité, un âge maternel supérieur à 40 ans, une grossesse multiple, un syndrome métabolique (obésité, diabète).

Sélection des études

Initialement, 171 articles ont été retrouvés et ramenés à 95 après le tri sur le résumé mais la recherche par relations et références a porté le nombre total à 263. Nous avons ensuite identifié d'une part les articles ayant trait à la saisonnalité ($n = 202$) et plus précisément à l'influence des conditions météorologiques (température, pression atmosphérique, ensoleillement, luminosité, ressources alimentaires) au nombre de 134, sur laquelle sera centrée la présentation des résultats. La répartition par issue de grossesse est indiquée dans le *tableau 1*, un même article pouvant concerner diverses issues.

Conception

De très nombreuses populations humaines montrent des variations saisonnières des naissances. Les facteurs de risque peuvent être multiples : facteurs physiques comme la température, la durée du jour (photopériode), la ration alimentaire et la dépense énergétique ou bien facteurs socioculturels. Les points d'impact des facteurs environnementaux physiques concernent les concentrations hormonales, la persistance de l'ovulation, la qualité du sperme, la capacité à maintenir la grossesse ou encore l'activité sexuelle, à l'interface des facteurs sociaux.

Température. Lam et Miron ont étudié les données de plusieurs pays de climats différents [2]. Leur analyse statistique rejette l'hypothèse d'absence de saisonnalité mais leur conclusion n'est pas univoque. La température estivale élevée réduirait les conceptions [3]. Ainsi les naissances aux États-Unis d'Amérique (EUA) connaissent un pic en septembre et un nadir au printemps [4], d'amplitude variée selon les États, les États du Sud se comparant à l'Inde et à Israël, alors que le froid extrême ne semble pas avoir d'effet [5]. Cependant, l'Europe et même le Canada présentent un pic principal printanier, voire un second automnal. En Suède (62 N), les naissances culminent de mars à mai et sont au plus bas en novembre-décembre [6]. Au Canada, le pic est en avril-mai et le creux en décembre-janvier [7]. La discordance de saisonnalité des naissances entre les EUA du Nord (49 N) par rapport à la Suède ou au sud du Canada, alors que le profil de température est identique, suggère la présence d'un autre facteur. En Australie (29-47 S), Mathers et Harris montrent que la saisonnalité des naissances a changé de façon significative, allant d'un pic de septembre (printemps) dans le début des années 1960 à un sommet en février-mars (été-automne) dans les années 1970, avec en outre une tendance géographique montrant un pic en février au nord et en septembre au sud. Cette saisonnalité se révèle être indépendante de l'ordre, de l'origine géographique de la mère et de la légitimité de naissance, mais dépendante de l'âge maternel [8]. C'est au Bangladesh (21 à 25 N) que la saisonnalité observée est la plus forte avec deux fois plus de naissances dans les mois d'hiver que dans les mois d'été, cet effet étant documenté de 1960

Tableau 1. Répartition des études selon l'issue de grossesse.

Table 1. Distribution of studies according to pregnancy outcome.

Issue	Météo	Saisonnalité	Total
Conception ou grossesse multiple	48	72	76
Prématurité	24	56	70
Décès intra-utérin	8	10	18
Petit poids de naissance	41	53	74
Retard de croissance intra-utérin	5	5	9
Prééclampsie	21	25	38
Total	134	202	263

à 1990 [9]. Ce différentiel de fécondité par saison, plus important que les différences de statut socio-économique est rapporté à un effet de la température sur les délais de conception [10]. En revanche, l'étude de longue durée sur la France de 1740 à 1909 réalisée par Richards montre que les effets météorologiques directs sont faibles, par rapport aux effets économiques et nutritionnels, mais cohérents : les hivers chauds sont associés à une fertilité élevée l'année suivante, tandis que les étés chauds réduisent la fertilité de l'année suivante [11].

Une approche plus expérimentale est permise par l'étude des conceptions secondaires à une insémination artificielle : Woodworth, analysant rétrospectivement 101 grossesses faisant suite à 1 900 inséminations (sperme décongelé) de 1986 à 1992 au Kentucky (38 N) rapporte une différence significative opposant les deux mois suivant les solstices d'hiver et d'été (janvier-février, juillet-août) qui affichent un taux de grossesse de 6,7 % et les deux mois précédents (2,8 %) [12]. Paraskevides, sur 259 conceptions à Sheffield en Angleterre (53 N) entre 1974 et 1982, montre que celles-ci sont plus fréquentes d'octobre à mars (pic en novembre) alors que la concentration en spermatozoïdes culmine de février à mars, ce qui suggère une variation dans la qualité de l'œuf ou de la réceptivité de l'endomètre nécessaire à l'implantation [13].

Lumière. Cummings aborde le rôle de deux facteurs liés à l'ensoleillement : l'intensité lumineuse ou luminosité de surface et la photopériode qui seraient au second plan, sauf aux latitudes élevées. Au niveau mondial, il constate une corrélation positive entre la saisonnalité des conceptions et celle de l'intensité lumineuse précédant la période de conception avec un délai d'un mois pour les basses latitudes à 3 mois pour les latitudes élevées. Cette relation, retrouvée sur une maille plus fine aux Pays-Bas (52 N) et en Allemagne (47-55 N) [14] est confirmée sur une étude concernant 9 villes autour du globe [15]. Par exemple, à Novosibirsk (55 N) ainsi que dans quatre autres villes de Sibérie, sur les années 1976-1980, la distribution des conceptions montre une saisonnalité avec un maximum en été [16].

Ressources. En étudiant les populations rurales boliviennes, Vitzthum met l'accent sur l'économie énergétique de l'organisme [17]. Suivant l'hypothèse que l'interruption précoce d'une grossesse représente une perte modérée de l'investissement reproductif tout en permettant à l'organisme de tenir dans un environnement hostile, il constate que les facteurs favorisant une interruption précoce sont un mode de vie agropastoral, une conception en saison difficile ou un âge maternel élevé. Le taux d'anovulation subit les mêmes influences alors que les indicateurs de niveau social semblent sans effet. Bailey et al. comparent deux populations forestières du Zaïre (0-13 S) [18]. Les Lese pratiquant une agriculture itinérante de subsistance présentent une saisonnalité des naissances importante, avec de plus basses fréquences de la conception lorsque la production alimentaire est

moindre et le niveau d'hormones stéroïdes salivaires bas. Au contraire, les Pygmées chasseurs-cueilleurs Efe, qui vivent dans la même zone géographique, sont moins dépendants des aliments cultivés et ont un mode de vie plus souple, ne présentent pas de fluctuations importantes de l'état nutritionnel, ni de saisonnalité marquée des naissances.

Cultures. Sur le moyen terme, on constate généralement dans les pays développés une réduction de la variation saisonnière. Ainsi Cancho-Candelaen [19] montre que sur 60 ans en Espagne (36-43 N), le pic de naissances d'avril avec un mode secondaire en septembre (soit des conceptions en juillet et décembre) tend à décliner depuis les années 1970 pour disparaître dans la décennie 1990, à l'instar d'autres pays européens comme l'Écosse (55-60 N) [20] ou l'Allemagne [21], ce qui oriente vers une transition socio-économique. James constate qu'à partir des années 1970 la saisonnalité de l'Angleterre et du Pays de Galles (51 N) se rapproche de celle des EUA avec un pic en automne [22]. Une étude réalisée en République tchèque sur 1989-1991 ($n = 387\,496$) montre des différences dans l'amplitude des variations saisonnières selon des facteurs sociodémographiques : l'amplitude entre le pic printanier de naissances et le nadir automnal étant maximale pour les femmes entre 25 et 34 ans, de niveau éducatif élevé, mariées et attendant leur deuxième ou troisième enfant [23]. Cesario, dans sa revue de la littérature publiée de 1938 à 2001, tout comme Wellings [24] parle d'un « effet Noël » qui expliquerait le pic de naissances en septembre par le relâchement d'une période festive. De même, Petersen constate une différence significative en comparant les distributions annuelles des conceptions entre les adolescentes et les adultes, le pic de conceptions des adolescentes coïncidant avec la fin de l'année scolaire [25]. Enfin, une étude réalisée en Israël sur une grande cohorte de femmes juives et musulmanes vivant dans la même zone géographique constate, après ajustement sur la tendance et la saison, un pic de naissances pendant le Ramadan dans la population musulmane multipare, mais non chez les primipares ou les juives. Ce pic est relié par les auteurs au pèlerinage du Hadj [26].

Les études portant sur les grossesses multiples peuvent être rapprochées des analyses sur la conception, car elles peuvent témoigner d'une hyperfécondabilité ou, *a contrario*, d'une perte fœtale accrue. James, étudiant les naissances gémellaires sur les périodes 1952-1959 et 1963-1975 en Angleterre et au Pays de Galles observe un surcroît de naissances de paires de sexe opposé et de triplés au mois de décembre (conception en mars), qu'il met alors sur le compte d'une ovulation multiple, possiblement en rapport avec la consommation alimentaire [27]. En revanche, Nakamura en étudiant 1 536 paires de jumeaux nés entre 1971 et 1984 au Japon constate une saisonnalité variable tous les 2 à 4 ans, passant d'une année avec pic automnal à une année sans pic. L'étude de la distribution des sexes, des monozygotes et des

dizygotes l'amène à postuler une cause abortive, probablement d'origine microbienne [28].

Deux études sur une longue durée renforcent l'hypothèse de l'ovulation multiple. Eriksson travaille sur les naissances en Suisse (45-47 N) entre 1876 et 1990 [29]. Il constate une augmentation de la saisonnalité des naissances (gémellaires ou non) jusqu'en 1930, avec un plateau jusqu'en 1980, puis un tassement. Le pic de naissances gémellaires se situe au printemps (mars-mai) avec un nadir en automne (octobre-décembre). Cependant, le pic de naissances extra-maritales, situé en février (conceptions en mai-juin) avec un nadir en août (conceptions en novembre-décembre) est mis en relation avec une variation saisonnière de la fréquence des rapports sexuels et l'ovulation multiple du début de l'été, coïncidant avec le maximum de lumière, un optimum de température et de ressources alimentaires. L'étude de Fellman au Danemark (54-58 N) sur trois périodes (1855-1869, 1870-1894, et 1937-1984) retrouve le même profil de saisonnalité, également amplifié pour les jumeaux, avec un tassement général au cours de la période 1937-1984 [30].

Prématurité

Plusieurs études ont rapporté une saisonnalité des naissances prématurées ou du déclenchement prématuré du travail (rupture prématurée des membranes) mais également l'influence de phénomènes météorologiques sans caractère saisonnier nécessaire, comme les variations brutales de la pression atmosphérique. En effet, le déclenchement prématuré du travail, à la différence du retard de croissance, est un phénomène à court terme.

Ainsi King en 1997 [31] a réalisé une étude rétrospective monocentrique focalisée sur les 12 épisodes de chute de la pression atmosphérique recensés en 1992 au Texas (25-36 N) : les patientes enceintes de 36 semaines de gestation ou plus qui s'étaient présentées avec un déclenchement spontané du travail dans les 48 heures précédant ou suivant un épisode ont été incluses dans l'étude. L'analyse a montré un nombre significativement plus élevé de débuts de travail dans la journée suivant que dans la journée précédant cette baisse significative de la pression barométrique. Toujours au Texas, Driscoll, ayant examiné conjointement les données météorologiques et les données d'accouchement d'un hôpital pour 30 mois froids entre 1987 et 1992 constate que, paradoxalement, les jours froids avec des vents forts et une basse pression étaient associés à un nombre plus faible d'accouchements mais mentionne une relation positive entre les variations rapides de pression et la fréquence des accouchements [32]. Plus récemment au Japon, Akutagawa *et al.* ont mené une étude rétrospective monocentrique chez 2 278 patientes ayant eu un accouchement par voie basse entre 1997 et 2003. Ils ont constaté une augmentation significative du nombre d'accouchements et de ruptures des membranes les jours où la pression atmosphérique

était inférieure à la moyenne. Cette tendance concernait autant les ruptures prématurées que les autres. Enfin, les jours présentant une grande variation de la pression barométrique, qu'elle augmente ou diminue, étaient associés à un plus grand nombre d'accouchements [33]. En revanche, au Danemark (56 N), Trap a étudié 1 269 naissances spontanées dont 20 % avaient débuté par une rupture prématurée des membranes et n'a retrouvé aucune relation entre la fréquence des ruptures prématurées et la pression barométrique [34].

Les autres études se sont intéressées à l'ensemble des conditions météorologiques. Entre 1976 et 1981 en Allemagne de l'Ouest, Schaller *et al.* affectent les jours à six classes de temps et les croisent avec les taux de prématurité (≤ 37 semaines d'aménorrhée [SA]) ou de grande prématurité (≤ 32 SA) observés le jour même ou deux jours plus tard. Ces deux groupes apparaissent alors surreprésentés dans les périodes de dépression ou d'anticyclone, c'est-à-dire surtout en automne. Ils constatent également qu'une stabilité météorologique d'au moins 8 jours tend à prolonger la grossesse [35].

Dans les pays développés ou pays du Nord, deux pics d'incidence de prématurité ont été souvent identifiés, en hiver et en été. Aux États-Unis, Keller et Nugent ont étudié 400 000 naissances uniques vivantes entre 1967 et 1973 au Minnesota (Middle West, 49 N) : une augmentation du taux de naissances prématurées ou de décès périnataux est observée entre juillet et septembre (60/1 000) et un creux en avril (55/1 000), l'augmentation étant rapportée à une cause infectieuse [36]. Cooperstock et Wolfe, qui ont analysé les données de 56 000 femmes enceintes de 12 villes universitaires américaines au début des années 1960, rapportent une variabilité bien plus importante du taux mensuel de prématurité, avec un pic en septembre (taux de base * 1,4) et un creux en mai (taux de base * 0,6). En outre, le facteur saisonnier apparaît plus influent dans les groupes démographiques les moins prédisposés à la prématurité (femmes de plus de 22 ans, mariées, niveau économique moyen ou élevé, États du Nord) [37]. En Pennsylvanie (côte est, 39 à 42 N), Bodnar s'intéresse à la saison de conception de 82 213 naissances uniques vivantes [38]. Elle rapporte un pic de prématurité pour les conceptions en hiver et printemps (7 % en février) et un creux à la fin de l'été (6 % en août). Au Japon, Matsuda et Kahyo retrouvent une bimodalité en été et en hiver, mais les distributions des durées de gestation de ces deux périodes sont distinctes, ce qui suggère des mécanismes différents [39]. Le Japon s'étire entre 30 et 45 Nord : ainsi une analyse en séries temporelles dans 47 préfectures japonaises [39] a fait ressortir, outre cette bimodalité annuelle hiver-été, une tendance en relation avec la latitude, le pic hivernal étant le plus proéminent dans les préfectures du Nord du pays, tandis que le pic estival l'emporte dans celles du Sud. De surcroît, les pics de naissances prématurées étaient corrélés à la température, négativement en hiver ($r = -0,42$; $p = 0,003$), positivement en été ($r = 0,55$; $p < 0,001$).

Lee et al. ont analysé une cohorte londonienne de 482 765 prématurés (1988-2000) et ont ainsi montré un unique pic de novembre à janvier, les enfants nés en hiver ayant un risque accru de 10 % d'être prématurés [40]. Il n'y avait pas de pic estival, contrairement au Japon et aux États-Unis, ce qui peut s'expliquer par un climat anglais plus tempéré même en été (moyenne estivale de 17,9 °C à Londres au lieu de 19,5 à 27,4 °C, du nord au sud, au Japon). Malgré l'effectif important, aucune association à court terme (du jour de naissance) ou cumulative (dans la semaine précédant la naissance) entre les autres paramètres météorologiques (précipitations, ensoleillement, humidité relative, pression atmosphérique et chute de pression) et le taux quotidien de naissances prématurées, n'était significative [41].

Porter et al. [42] ont étudié l'effet de la vague de chaleur majeure qu'a subie la région de Chicago l'été 1995 sur 11 792 naissances uniques par voie basse. Malgré l'ajustement sur la race de la mère, son niveau d'éducation et le revenu familial, aucune relation entre l'âge gestationnel en semaines et la température apparente (fonction de la température et de l'humidité de l'air) n'a pu être démontrée, ce qui pourrait être dû à l'origine des données météorologiques, provenant d'un aéroport et sans doute peu représentatives du climat urbain, ou au fait que les calculs ont porté sur la totalité du trimestre et non sur la seule période caniculaire. De fait, des résultats bien différents ont été observés à Izmir en Turquie (1988-1993, 3 345 enfants prématurés et 53 162 témoins nés à terme) : dans cette ville au climat méditerranéen, à étés secs et chauds, le taux d'accouchements prématurés était significativement plus élevé en mai-juin-juillet, et moindre en janvier-février [43]. En outre, les températures maximales du mois de l'accouchement, et plus encore celles de la semaine précédant l'accouchement, y étaient corrélées avec le taux de naissances prématurées [44]. Dans un autre type de climat chaud, en Israël [45], Yackerson et al. ont montré qu'il existait une corrélation significative entre les accouchements prématurés et les fortes augmentations de température et d'humidité trois jours auparavant. De même, la rupture prématurée de la poche des eaux est influencée par l'arrivée d'une vague de chaleur du désert, les vents forts, les différences d'humidité et de température sur la journée.

Lajinian et al. [46] ont étudié les relations entre index thermohygrométrique, accouchements prématurés et déclenchements prématurés du travail, à partir d'une cohorte suivie pendant un an à l'hôpital municipal de Brooklyn. Une association est ressortie significative entre l'index thermohygrométrique et le travail prématuré mais non significative avec les naissances prématurées. Le stress hydrique pouvant, par forte chaleur, conduire à un travail précoce, la prise en charge des patientes pourrait diminuer le nombre des naissances prématurées et donc masquer la relation, selon les auteurs.

Dans les pays en développement ou pays du Sud, les pics de prématurité sont associés à des situations

météorologiques typiques. Ainsi, au Bangladesh (21 à 25 N), ils se situent en automne et pendant la mousson [47], au Zimbabwe (16 à 22 S), en début de saison sèche (automne) [48]. L'étude réalisée par Rayco-Solon et al. dans trois villages ruraux en Gambie (13 N) s'est intéressée conjointement à la prématurité et au retard de croissance et objective des profils saisonniers distincts : le retard de croissance culmine à la fin de la période de « soudure » qui précède les récoltes et durant laquelle la survie devient aléatoire (août-décembre) tandis que la prématurité présente deux pics, un en juillet associé au travail agricole, le second en novembre attribué aux infections paludéennes [49]. Dans ces pays, le rôle des conditions climatiques dans la saisonnalité de la prématurité est surtout indirect, puisqu'il passe par la disponibilité de la nourriture, qui a elle-même un impact sur les cycles féminins, l'état de la mère et, par suite, sur le développement du fœtus.

Décès in utero

Une étude des avortements spontanés en Hongrie entre 1971 et 1980 a montré que ceux-ci prédominaient entre la cinquième et la huitième semaine de gestation et présentaient une variation saisonnière, avec un minimum d'avril à juillet et un maximum d'octobre à février [50]. Weinberg, en Caroline du Nord (33-37 N), réalise une étude prospective incluant 221 femmes qui mettaient fin à la contraception pour concevoir une grossesse. L'incidence de la perte de grossesse précoce, définie comme la perte dans les 6 semaines de la dernière période menstruelle, présente une saisonnalité sur les 3 ans de l'étude avec des pics de risque allant de septembre à décembre [51]. Woodworth, au Kentucky (38 N) caractérisé par des étés chauds, analyse les données d'avortements spontanés de 1986 à 1991 ($n = 987$) et rapporte un effet saisonnier avec un faible taux résultant de conceptions en juillet-septembre [52]. Cela va à l'encontre de l'hypothèse que les températures excessives étaient associées à l'avortement mais est cohérent avec l'étude de McDonald montrant une augmentation des avortements en fin d'hiver-début du printemps en Grande-Bretagne en 1959-1960 et au Québec en 1961-1966 [53]. Warren, sur échantillon américain national de sorties d'hôpital, constate des tendances saisonnières identiques pour les avortements spontanés et pour les conceptions, mais aucune variation saisonnière significative dans le taux d'avortements spontanés pour 1 000 conceptions [54]. Au contraire, Kallan, en utilisant les données les plus récentes de l'Enquête nationale américaine sur la croissance retrouve une tendance bimodale avec des pics en mars et en août. Eriksson indique lui aussi que le rythme des mort-nés en Suisse présente la même saisonnalité générale : pic en mars et creux en été et automne [29]. L'étude de Rasmussen, spécifiquement consacrée aux décès *in utero* inexplicables en Norvège entre 1967 et 1998, mentionne une faible association (*odds ratio* [OR] = 1,1) avec la saison froide (octobre-mars) [55].

Dans l'hémisphère sud, Weerasinghe et MacIntyre étudient le registre des Nouvelles Galles du Sud sur la période 1989-1999 et rapportent une saisonnalité significative des naissances et des avortements avec un pic de conceptions en décembre-janvier (été), les avortements spontanés étant plus fréquents en mars [56]. En Sibérie, la distribution des conceptions aboutissant à des mort-nés montre un maximum en juin, proche du pic estival de toutes les conceptions [16].

Poids de naissance

Selon Wells, la thermodynamique indique que le stress calorique est réduit par la petite taille de la mère et du fœtus, le rapport surface/masse relativement plus grand favorisant la déperdition calorique : aussi une taille de naissance réduite pourrait être une adaptation au stress thermique, indice combinant température et humidité de l'air [57]. En appui, une étude écologique réalisée sur les données de 140 populations humaines issues de la base OMS 1992, ajustée sur la taille maternelle moyenne et le revenu par tête, montre une relation significative inverse entre le stress thermique et le poids de naissance moyen.

Dans les pays non industrialisés, les effets de la saison sur le poids de naissance sont généralement de grande taille, allant de 30 à 196 g. Cependant, il ne se dégage pas de relation univoque entre les poids de naissance et la saison de naissance. Dans les pays situés sur une latitude entre 0 et 10 Sud, les poids de naissance plus élevés sont enregistrés pendant la saison sèche et les plus faibles au cours de la saison des pluies, par exemple, en Papouasie (décembre-avril, 2-10 S) [58], au Zaïre (octobre-décembre, 0-13 S) [59], en Tanzanie (mars-mai, 1-11 S) [60] où Kinabo, analysant les données de 19 783 bébés nés à terme, montre que le poids moyen de naissance était faible durant la saison des pluies et élevé pendant la saison sèche (mai-octobre), période suivant immédiatement la récolte [61]. L'auteur constate une réponse rapide du poids à l'évolution des apports alimentaires et à la dépense énergétique, même juste avant la délivrance, plutôt qu'une réponse lente à des changements progressifs. En Australie chez les aborigènes de la région de Kimberley (14 S), les (très) faibles poids sont également fréquents pendant la saison des pluies [62]. En Afrique du Sud, dans la région du Cap (34 S), les poids de naissance les plus élevés se produisent au printemps et en été et les plus faibles sont en automne et en hiver [63].

Au Nord, à Ibadan, Nigeria (7 N), les enfants les plus gros naissent après la saison des pluies, également saison de récolte (octobre), les plus petits pendant la saison sèche (novembre-avril) [64]. Les plus faibles poids sont observés pendant l'été pluvieux à Taiwan (25 N) [65] mais en automne au Bangladesh (21 à 25 N), c'est-à-dire au moment de la mousson et des difficultés alimentaires [47], alors qu'à DehraDun (30 N) en Inde, les poids sont plus élevés en été [66].

Dans les pays industrialisés, l'impact des saisons sur les travaux de force ou les pénuries alimentaires a été largement réduit, faisant apparaître au premier plan l'influence du statut socio-économique ; malgré tout, la variation saisonnière n'a pas disparu. Selon la revue de littérature réalisée par Chodick [67], le profil de saisonnalité du poids des pays développés varie en partie selon la latitude, ce qui rappelle l'existence de plusieurs mécanismes. Sous les climats de latitude moyenne, la large variation de température annuelle peut favoriser un faible poids de naissance pendant l'été, alors que dans les régions de basse ou de haute latitude, les variations de l'exposition solaire entre les saisons peuvent contribuer à un faible poids de naissance apparent pendant l'hiver. Les données du registre national des naissances du Danemark (56 N) entre 1973 et 1994 (plus d'un million de naissances) indiquent que les plus hauts poids (et tailles) de naissance surviennent en avril et en septembre, les plus bas en hiver [68]. En revanche, en Irlande du Nord (55 N) [69] où Murray *et al.* ont étudié le poids de naissance de 386 494 enfants nés après 36 semaines de grossesse entre 1971 et 1986, les poids les plus faibles, après ajustement sur l'année, l'âge maternel, la gestité, le terme, le sexe et le niveau socio-économique, sont observés entre mai et juillet mais sont expliqués par la température moyenne du deuxième trimestre. De même, en Turquie (38 N), l'analyse de plus de 3 000 naissances à terme, ajustée sur l'âge maternel, la parité, le mode de délivrance et le sexe conclut à un effet saisonnier des basses températures externes au deuxième trimestre de la grossesse favorisant le petit poids de naissance [70].

L'analyse de la cohorte d'Aberdeen (Écosse, 57 N) par Lawlor (1950-1956, 12 150 naissances) a montré après ajustement que les enfants nés de décembre à février avaient les plus faibles poids de naissance (33,5 g de moins que ceux nés durant les autres saisons, $IC_{95} = 13,5-53,5$), tandis que ceux nés de septembre à novembre avaient les poids de naissance les plus élevés [71]. De plus, la température extérieure moyenne du premier trimestre était inversement corrélée au poids de naissance, tandis que celle du troisième trimestre lui était positivement corrélée. Une telle influence de la température extérieure est sans doute à mettre en relation avec la mauvaise qualité de l'habitat (isolation, chauffage...) à Aberdeen dans les années 1950, qui ne permettait pas de se protéger efficacement contre les variations thermiques extérieures.

Cependant, Tustin confronte cette hypothèse « thermique » à celle d'un effet de l'exposition solaire qu'avaient déjà étudié isolément Waldie *et al.* en constatant sur une série de 20 000 naissances en Nouvelle-Zélande (46 S) entre 1967 et 1978 que la forte exposition solaire maternelle au premier trimestre était associée à un poids (et une taille) de naissance plus élevé [72]. Tustin *et al.* modélisent le poids de naissance comme une fonction de l'exposition solaire et de la température ambiante, moyennées sur le mois, à partir d'une série de poids de 8 516 enfants nés entre 1999 et 2003, toujours en Nouvelle-Zélande [73].

Aucun effet de la température n'a pu être mis en évidence à aucun trimestre tandis que les enfants dont les mères avaient été exposées à de forts ensoleillements au premier trimestre bénéficiaient d'un poids plus élevé. Au contraire, l'exposition solaire importante aux deuxième et troisième trimestres était associée à une baisse du poids.

Dans l'hémisphère nord, Chodik a analysé par régression les données de poids de 225 545 naissances uniques entre 1998 et 2004 en Israël (29-33 N), en fonction du mois et de l'année de naissance, du sexe, de l'âge maternel, du diabète et de plusieurs facteurs météorologiques [74]. Les bébés nés en été ont un OR de 1,12 ($IC_{95} = 1,07-1,18$) pour la macrosomie par rapport aux bébés nés en hiver, suggérant que, en Israël, le poids de naissance élevé en été pourrait être dû à l'augmentation de l'exposition au soleil dans les dernières semaines de la grossesse.

Pour finir, le Chili, en raison de sa géographie (latitude 17 à 56 S) offre un terrain quasi expérimental. La saisonnalité des poids d'environ 5 millions de naissances uniques vivantes après 37 à 41 semaines de gestation, entre 1987 et 2007, a été analysée avec un ajustement sur les variables socio-économiques [75]. Des cycles d'une période de 12 mois et de 6 mois ont été trouvés. Dans les basses latitudes au nord, il y a un pic de poids au printemps et un nadir en automne, tandis que dans les régions froides de latitude moyenne, une périodicité bimodale émerge avec des pics au printemps et en automne, un nadir prononcé en hiver et moins marqué en été. Les facteurs environnementaux expliquent plus les variations saisonnières du poids de naissance que la composition socio-économique. Le changement de périodicité de poids à la naissance selon les latitudes est compatible avec une exposition solaire bénéfique à la fois tôt et tard dans la grossesse, tandis qu'une exposition tardive à des températures froides est nuisible uniquement dans les zones de basses températures hivernales.

Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

Les études traitant spécifiquement du retard de croissance intra-utérin (RCIU) en rapport avec des phénomènes météorologiques sont peu nombreuses. Fulford et al. utilisent une décomposition en séries de Fourier pour séparer les influences saisonnières sur le RCIU et sur la prématurité, sur une base de 1 718 enfants nés entre 1976 et 2002 dans les régions rurales en Gambie (13 N) déjà décrite par Rayco-Solon. Les profils saisonniers sont distincts et le meilleur ajustement correspond un effet Q_8 des facteurs favorisant le RCIU cumulé sur au moins les deux derniers mois de la grossesse [76]. Neufeld rappelle qu'il existe deux formes de RCIU, harmonieux ou non, distingués sur l'indice pondéral, rapport poids/taille [77]. En s'appuyant sur les données de 755 naissances à terme recueillies de façon prospective dans les régions rurales du nord du Malawi (13 S), où le stress saisonnier de la saison des pluies avant la récolte est un événement

régulier, elle teste l'hypothèse que la forme de RCIU (harmonieux par atteinte de la croissance au deuxième trimestre *versus* disproportionné par atteinte de la croissance pondérale au troisième trimestre) est liée au calendrier de stress pendant la gestation. Alors que l'exposition au stress saisonnier au deuxième trimestre n'a aucun effet apparent, l'exposition durant le troisième trimestre est associée à une diminution de poids à la naissance et de la longueur, mais non de l'indice pondéral, ce qui correspond à un RCIU harmonieux, rejetant l'hypothèse chronologique et suggérant que la croissance linéaire est plus sensible au stress prénatal que l'indice pondéral.

Pré-éclampsie

Enfin, la pré-éclampsie n'échappe pas à la saisonnalité. Elle a souvent été étudiée en zone tropicale. Au Nigeria (forêt tropicale, 7 N), une étude rétrospective sur 10 ans (1996-2006) réalisée à l'hôpital universitaire observe une fréquence accrue en saison humide (avril-octobre) (7 %), double de celle de la saison sèche chaude [78]. Le même phénomène est observé en climat équatorial au Ghana (4-11 N) [79], mais au Gabon (1 Sud - 1 N), l'éclampsie serait plus fréquente à la saison sèche et froide (juillet-août) [80], comme au Zaïre [81]. En Afrique du Sud, l'incidence culmine en hiver (juin, 13 %), le nombre d'admissions pour pré-éclampsie étant négativement corrélé à la température minimale quotidienne [82]. Au Pakistan, une étude réalisée dans quatre régions montre une saisonnalité variable selon les climats [83]. Mais à Hyderabad (au centre de la péninsule indienne), l'incidence augmente avec le taux d'humidité et la baisse de la température [84], tandis qu'à Bombay (côte ouest), si l'incidence de la pré-éclampsie est stable, celle de l'éclampsie augmente significativement lors de la mousson, soit un temps plus froid, plus humide, pluvieux et associé à une baisse de la pression atmosphérique [85]. En Chine, une étude sur 7 ans associe le risque de pré-éclampsie à une conception durant l'été (2,3 %) par rapport à l'automne (1,6 %), ce qui correspond à un premier trimestre en saison chaude et humide [86].

Dans les pays occidentaux, les deux hypothèses sur l'influence du mois de conception ou du mois de naissance s'affrontent. Phillips dans le Vermont (côte est des États-Unis), après avoir comparé 142 cas à 7 762 primipares témoins, ne retrouve pas d'association avec le mois de délivrance mais avec le mois de conception : les conceptions durant l'été ayant l'incidence la plus forte (2,3 % *versus* 1,6 % en hiver) [87]. Sur la côte ouest des États-Unis, Alderman et al., en se fondant sur toutes les naissances uniques de l'État de Washington entre 1980 et 1982, ne retrouvent aucune association avec une température basse, une forte humidité, les précipitations ou la vitesse du vent au moment de la délivrance [88]. Magnus et Eskild ont analysé les 1 869 388 accouchements enregistrés en Norvège dans les années 1967 à 1998 : les

mères des enfants nés au mois d'août avaient le plus faible risque de pré-éclampsie ; *a contrario*, le risque était plus élevé dans les mois d'hiver. Cette tendance était indépendante de la parité, de l'âge de la mère, de l'année et du lieu de vie [89]. Bodnar a mené une étude de cohorte de 20 794 femmes blanches et 18 916 femmes noires ayant des soins dans 12 hôpitaux aux États-Unis. Parmi les femmes blanches, il y avait une forte tendance en forme de U de l'incidence de la pré-éclampsie : l'incidence était plus élevée dans les mois d'hiver, atteignait son nadir à la mi-août puis augmentait au cours des mois d'automne. Parmi les femmes noires, il n'y avait aucune association entre le mois de la délivrance et le risque de pré-éclampsie [90]. Cependant, une étude australienne récente, portant sur plus de 400 000 naissances enregistrées de 2001 à 2005, retrouve une incidence accrue pour les conceptions au printemps (naissances en hiver), soit une corrélation entre l'ensoleillement après conception et l'hypertension gravidique. En revanche, un ensoleillement intense à la fin de la grossesse protégerait de l'hypertension [91].

Discussion

L'être humain se caractérise par son implantation sur l'ensemble de la planète. Sa capacité à se reproduire en permanence a vraisemblablement composé avec la très grande variété de conditions environnementales rencontrées au cours de cette diaspora. Ces conditions peuvent être vues comme autant de systèmes hiérarchisés en interaction, que l'on peut schématiser en trois niveaux. Tout d'abord, **la latitude** détermine l'ensoleillement de la planète source essentielle d'énergie. Mais l'inclinaison de la terre sur son axe (grec *klima*) introduit une variation lente des fluctuations circadiennes de luminosité. Cette énergie, absorbée de façon différentielle par l'atmosphère, le sol (nature et relief), les eaux (réservoir et flux), le couvert végétal détermine **le climat**. Enfin ce climat et ce sol conditionnent **les ressources alimentaires** (naturelles ou améliorées) des populations humaines qui les utilisent en fonction d'un schéma culturel.

Ainsi probablement, deux ou trois facteurs environnementaux agissent régulièrement comme conditionneurs saisonniers des populations humaines [92]. Bien que nous ayons considéré séparément conception, prématurité, retard de croissance et éclampsie, arguant du fait que les mécanismes physiologiques immédiatement sous-jacents étaient différents, les mêmes facteurs initiaux – ensoleillement, température, ressources alimentaires – ont pu être considérés à chaque fois vis-à-vis de l'axe reproductif, témoignant d'une économie générale de l'organisme dans son milieu. Des cohérences apparaissent heureusement dans le grand nombre d'études présentées : par exemple, une fréquente bimodalité des taux de prématurité dans les pays du Nord, la presque symétrie de la saisonnalité des poids de naissance de

chaque côté de l'équateur dans la ceinture tropicale, le rôle de l'ensoleillement ou de la température élevée au premier trimestre, basse au dernier, favorisant la pré-éclampsie dans les zones de moyenne latitude. Cependant, des divergences parfois surprenantes observées entre pays proches – par exemple sur la discordance de saisonnalité des naissances de chaque côté de la frontière EUA-Canada, les poids de naissance plus faibles en mai-juillet en Irlande mais en décembre-février en Écosse – et la multiplicité des explications avancées conduisent à un examen critique des conditions de réalisation et des conclusions de ces études.

Fiabilité de l'issue de la grossesse

Le nombre de naissances constitue probablement, grâce aux registres, la série la plus ancienne et la plus robuste à première vue. Pourtant, Graunt en 1662, dans son opuscule « *Natural and Political Observations Mentioned in a following Index and Made Upon the Bills of Mortality* », explique l'excès des enterrements sur les baptêmes par le fait que tous les enfants ne sont pas baptisés en raison de la taxe afférente et propose une procédure d'estimation des naissances en tenant compte des avortons et des femmes mortes en couche. En 1994, Stupp ne dit pas autre chose : « *This problem is complicated by the fact that the National Hospital Discharge Survey is not representative of all induced and spontaneous abortions.* »

Le terme de la grossesse reste difficile à apprécier, même avec l'apport de l'échographie, d'une part en raison de la reproductibilité interopérateur, d'autre part du fait que les mesures de référence sont établies sur des grossesses datées avec la méthode traditionnelle reposant sur la date des dernières règles. Or cette méthode reste assez imprécise, en raison de saignements non reconnus comme des règles ou des possibilités d'ovulation retardée [93]. Ces discordances entre méthodes perturbent les comparaisons entre études [94], rejaillissent sur les autres paramètres mesurés comme le retard de croissance et rendent délicate l'estimation de la date de conception.

Le petit poids de naissance, s'il se limite au seuil de 2 500 g, peut se confondre avec la prématurité ou s'avérer non pertinent dans certaines populations. L'utilisation du 10^e percentile pour l'ethnie, le sexe et le terme devrait permettre de réduire ces biais et de disposer d'une mesure universelle, à la condition de disposer de statistiques fiables. Aussi plusieurs auteurs estiment-ils préférable de considérer l'écart par rapport au potentiel de croissance génétique et une équipe norvégienne a-t-elle modélisé un poids de naissance attendu à partir des poids de naissance de la mère et de la fratrie [95].

La physiopathologie du retard de croissance intra-utérin identifie trois phases de croissance fœtale – i) augmentation du nombre des cellules (hyperplasie) jusqu'à 16 semaines d'aménorrhée (SA) ; ii) augmentation du nombre et de la taille (hypertrophie) des cellules de 16

à 32 SA ; iii) hypertrophie jusqu'à terme – afin de distinguer le RCIU harmonieux (l'agent causal intervient en phase 1 ou 2) du dysharmonieux (impact en phase 3). Cette distinction, spécifiquement analysée par Neufeld [77] n'apparaît guère dans les autres études alors qu'elle permettrait d'identifier une fenêtre de susceptibilité.

Mesure des conditions environnementales

La latitude est par définition stable mais si l'influence de la latitude doit être homogène sur de vastes étendues parallèles, l'ensoleillement peut néanmoins être potentialisé, ou non, par l'effet du relief : l'extension de la vigne peut en témoigner. Par ailleurs, les individus peuvent s'isoler ou au contraire accroître artificiellement (luminothérapie) leur dose de rayonnement ultraviolet, mais de façon encore marginale à l'échelle d'une population. Les conditions météorologiques, au premier chef la température, sont assez facilement mesurables. Cependant, le réseau de mesures n'est généralement pas exhaustif ni homogène dans l'espace ou dans le temps. Pourtant, il est à noter que jusqu'ici aucune étude n'a reposé sur un modèle de simulation du climat à mailles fines qui permettrait d'estimer ce qui n'a pas été ou n'est pas mesuré. Les conditions météorologiques s'appliquent sur des espaces assez vastes, mais, d'une part, les groupes humains ont depuis longtemps développé des techniques d'isolation ou chauffage dont l'usage peut varier selon des facteurs socio-économiques, d'autre part, la notion de microclimat ne peut être négligée, aboutissant à l'extrême à ces îlots de chaleur aux conséquences sanitaires reconnues. Mais à la résolution de la mesure des conditions environnementales s'oppose la mobilité des sujets, difficilement traçable, en tout cas au niveau individuel. Enfin, selon le niveau de vie des populations, le travail passe de la sphère agricole à la sphère des services, essentiellement urbaine et le rayon de captation des ressources alimentaires peut s'étendre à la planète, lissant tout facteur saisonnier.

Prise en compte des facteurs de confusion

Ils peuvent être biologiques, sociaux, ou encore ethniques. Leur recueil doit être prévu et standardisé. Leur prise en compte peut passer notamment par une restriction de l'étude à des sujets homogènes vis-à-vis d'un facteur prépondérant sur les conditions météorologiques ; mais on constate que les critères d'exclusion sont très variables d'une étude à l'autre : naissances multiples, anomalies chromosomiques, malformations congénitales, mort-nés, prématurés (pour les études sur le retard de croissance intra-utérin), femmes non européennes (pour éviter les différences ethniques et culturelles). L'autre méthode, non exclusive, consiste en un ajustement, lors de l'échantillonnage (stratification) et/ou lors de l'analyse, ce qui nécessite des effectifs suffisants afin de garantir la fiabilité des estimations.

Schéma expérimental

Tous les schémas sont représentés, depuis les études individuelles – cohorte prospective qui permet *a priori* un recueil exhaustif et standardisé mais exige souvent de grands effectifs coûteux lorsque les événements d'intérêt sont rares, étude cas-témoin où le choix des témoins est susceptible d'introduire un biais, registres de certificat de santé dont la qualité est dépendante des procédures d'assurance qualité mises en œuvre en routine – jusqu'aux études écologiques où l'unité d'analyse est le groupe caractérisé par une issue moyenne et une exposition environnementale, ce qui peut introduire une erreur de mesure dans la relation [96]. Les effectifs étudiés sont extrêmement divers et rarement précédés d'un calcul de puissance. La durée d'observation peut être réduite à une année, ce qui prévient toute recherche de régularité. Enfin, l'analyse se focalise souvent sur une seule phase de la grossesse et peu d'auteurs ont, comme Phillips [87], étudié conjointement la date de conception et la date de naissance.

Modélisation

Lorsqu'ils se limitent à rechercher un effet ponctuel sur des données individuelles, les modèles de régression mis en œuvre peuvent être très simples, la réponse d'intérêt étant expliquée par plusieurs variables binaires indicatrices des mois. L'effet non linéaire d'un facteur quantitatif comme la température peut être finement représenté à l'aide de fonctions de lissage, additives ou de polynômes fractionnels. Lorsqu'on s'intéresse à un effet cyclique, un modèle de régression périodique utilise un polynôme du temps pour représenter la tendance séculière et une somme de fonctions trigonométriques pour représenter les composantes saisonnières. Dans tous les cas, les modèles de régression sur données individuelles autorisent la prise en compte de facteurs de confusion et la recherche d'interactions. Le modèle le plus élaboré rencontré dans cette synthèse est celui de Fulford qui emploie une méthode de déconvolution pour séparer l'effet sur la prématurité de celui sur la croissance fœtale [76]. L'utilisation de séries temporelles sur données agrégées permet de s'affranchir des facteurs de risque individuels, connus ou inconnus, et souvent difficiles à prendre en compte, mais nécessite des séries longues de données et une stabilité de composition de la population étudiée. En contrepartie, elles permettent difficilement d'identifier les groupes à risque. Quel que soit le type de modèle, il faut encore déterminer le délai d'un éventuel effet retard ou faire le choix d'un effet transitoire ou cumulatif. Seule la connaissance des mécanismes physiologiques permet de faire des choix raisonnés et d'éviter des démarches trop exploratoires où les risques d'erreur de première espèce ne sont plus maîtrisés. À notre connaissance, une seule méta-analyse a été réalisée sur la saisonnalité de la naissance, mais dans

le cas particulier de la schizophrénie [97]. Il semble pourtant que l'analyse des relations entre climat et issues de grossesse pourrait bénéficier des techniques de méta-régression qui permettent d'ajuster les résultats (coefficients de régression) de chaque étude sur les caractéristiques de l'étude, par exemple la latitude ou le contexte socio-économique [98].

Facteur saisonnier et impact sur la reproduction

La preuve principale reliant conditions météorologiques et issues de grossesse provient de l'observation de changements systématiques en fonction de la latitude ou de la température, comme par exemple ceux observés au Japon [39] ou au Chili [75]. Ces effets peuvent être attribués à trois niveaux de facteurs intriqués : latitude déterminant directement l'ensoleillement, climat définissant directement la température ou les précipitations, enfin les ressources alimentaires sous la dépendance partielle du climat. Les points d'impact sur la fonction reproductive sont nombreux et non exclusifs : concentrations hormonales, spermatogenèse et ovulation, comportement et fréquence coïtale, implantation de l'embryon et maintien de la grossesse, déclenchement du travail, mais aussi appétit, humeur, métabolisme de base ou infections génitales.

Lumière

L'effet de la lumière sur l'humeur est connu. Woodworth rapporte l'augmentation du taux de conception au passage du solstice : ce renversement des cycles lumière-nuit pourrait faire intervenir la mélatonine, hormone centrale de régulation des rythmes chronobiologiques [12]. Dans les pays nordiques où un fort contraste saisonnier de luminosité existe, l'activité de l'axe hypophyse-ovaires et le taux de conception sont réduits durant les mois sombres de l'hiver, cela étant corrélé à la durée du jour et non à la température [99]. Dans ces zones, à l'inverse, un pic dans les taux de conception durant l'été conduisant à un maximum du taux de natalité au printemps suivant a été observé. On estime que la saisonnalité de la conception peut être la conséquence de celle du taux d'ovulation. Cependant, les changements dans la qualité de l'ovule ou dans la réceptivité de l'endomètre qui peut conduire à une plus grande perte d'œufs ont également été suggérés [13]. S'agissant de la grossesse, Waldie *et al.* ont fait valoir qu'une forte exposition solaire maternelle pendant le début de la grossesse précoce augmente le poids de naissance, éventuellement en modifiant la production d'un facteur de croissance qui pourrait être, selon Tustin, un analogue de l'insuline, l'IGF-1, qui à son tour augmente la croissance, probablement en modifiant le métabolisme placentaire.

Température

Plusieurs études sur la longue durée dans la France et l'Angleterre en phase préindustrielle ont identifié des effets négatifs des élévations de la température sur les naissances neuf mois plus tard. Les effets potentiels de la température ambiante sur la capacité reproductrice masculine ont été suggérés par des études qui montrent des effets négatifs de la chaleur sur le nombre et la mobilité des spermatozoïdes [100]. Il y a moins de preuve directe que la température affecte la fécondabilité par des effets physiologiques sur les femmes. Sur les données de Matlab au Bangladesh, Becker *et al.* ont confirmé le caractère saisonnier de la reprise de la menstruation et montré que le délai de reprise de la menstruation était plus long en mars-avril qu'en novembre (froid). En revanche, Sundararaj *et al.*, en 1978, après étude de 3 800 femmes du Minnesota (43-49 N) ont montré que les durées de cycle sont plus courtes dans les mois d'été [101]. Au Canada et aux États-Unis, Werschler rapporte une relation inverse entre la température et le taux de conception pendant les mois d'été [7].

Chez l'homme, le froid élève la tension artérielle, accélère le rythme cardiaque et augmente la viscosité du sang. Murray *et al.* ont fait valoir que les températures plus froides au cours du deuxième trimestre de gestation entraînaient un poids de naissance plus faible, en réduisant le débit sanguin utérin, ce qui limite la croissance du fœtus [69]. Ces modifications de la viscosité sanguine pourraient expliquer que les apports nutritifs du fœtus et par suite son poids, soient affectés par les variations de température à différents stades de la grossesse. Ainsi, Wells confirme que le stress thermique est associé à un poids de naissance diminué [102]. Par ailleurs, l'exposition de la femme enceinte à la chaleur modifie également la viscosité sanguine, mais surtout accentue la contractilité utérine et accroît la libération d'ocytocine, hormone qui provoque la contraction des muscles lisses de l'utérus et accélère le travail [103]. C'est ce que suggère l'étude turque qui a montré que des températures maximales élevées en été augmentaient le taux de naissances prématurées [43]. Enfin, la survenue d'une pré-éclampsie semble favorisée par une température élevée en début de grossesse, au moment où se produit une deuxième vague d'invasion trophoblastique envahissant profondément la paroi utérine, une invasion incomplète étant observée chez les femmes qui vont développer une hypertension gravidique.

Ressources

Il est probable que l'apport alimentaire inadéquat, l'augmentation des dépenses énergétiques nécessaires pour obtenir de la nourriture, ou les deux, souvent saisonniers, peuvent réduire la fréquence de l'ovulation chez les femmes non allaitantes et prolonger l'aménorrhée de lactation dans ces populations. Cette action est plus facile à constater dans les sociétés de subsistance

tropicale où la disponibilité alimentaire varie souvent considérablement en raison de la variation saisonnière des précipitations, ce que confirment les études de Bailey sur les taux de conception au Zaïre [18], de Rayco-Solon en Gambie [49] ou de Hort au Bangladesh [47].

Conclusion

L'existence de rythmes saisonniers des issues de grossesses est établie, malgré les différences constatées d'une étude à l'autre, qui peuvent être dues à des conditions géographiques, socioculturelles, climatiques et environnementales différentes, ainsi qu'aux approches utilisées. Comme le rappelle Fulford, le problème est que la plupart des variables saisonnières explicatives –

latitude, climat et ressources alimentaires – sont corrélées de sorte que toutes sont plus ou moins synchrones. Il semble probable que les causes environnementales d'impact négatif sur la grossesse ne seront pleinement élucidées que par des études longitudinales de grossesses permettant des mesures individuelles répétées de l'état de la mère et du fœtus. Une autre avancée est peut-être à attendre du côté des techniques de méta-régression en vue de réaliser une synthèse statistique des résultats déjà disponibles ou des modèles de simulation pour dépasser nos possibilités de mesure. Le sujet est d'importance, car une meilleure compréhension de l'influence des conditions météorologiques pourrait, par une prévention plus efficace et mieux ciblée, contribuer à réduire le nombre des naissances prématurées et des problèmes de développement fœtal dont on sait que les effets se font également sentir à long terme [104]. ■

Références

- Höppe P. Aspects of human biometeorology in past, present and future. *Int J Biometeorol* 1997 ; 40 : 19-23.
- Lam DA, Miron JA. Temperature and the seasonality of births. *Adv Exp Med Biol* 1991 ; 286 : 73-88.
- Seiver DA. Trend and variation in the seasonality of U.S. fertility, 1947-1976. *Demography* 1985 ; 22 : 89-100.
- Stupp PW, Warren CW. Seasonal differences in pregnancy outcomes : United States, 1971-1989. *Ann NY Acad Sci* 1994 ; 709 : 46-54.
- Lam DA, Miron JA. The effects of temperature on human fertility. *Demography* 1996 ; 33 : 291-305.
- Kihlbom M, Johansson SE. Month of birth, socioeconomic background and development in Swedish men. *J Biosoc Sci* 2004 ; 36 : 561-71.
- Werschler T, Halli S. The seasonality of births in Canada : A comparison with the northern United States. *Popul Environ* 1992 ; 14 : 85-94.
- Mathers CD, Harris RS. Seasonal distribution of births in Australia. *Int J Epidemiol* 1983 ; 12 : 326-31.
- Becker S. Understanding Seasonality in Bangladesh. *Ann NY Acad Sci* 1994 ; 709 : 370-8.
- Becker S, Chowdhury A, Leridon H. Seasonal Patterns of Reproduction in Matlab, Bangladesh. *Population Studies* 1986 ; 40 : 457-72.
- Richards T. Weather, nutrition, and the economy : short-run fluctuations in births, deaths, and marriages, France 1740-1909. *Demography* 1983 ; 20 : 197-212.
- Woodworth SH, Pridham DD, Cook CL, Sanfilippo JS, Yussman MA. The Effects of Season on Female Fertility as Measured by the Outcome of Frozen-Thawed Donor Inseminations. *Ann NY Acad Sci* 1994 ; 709 : 199-200.
- Paraskevaides EC, Pennington GW, Naik S. Seasonal distribution in conceptions achieved by artificial insemination by donor. *BMJ* 1988 ; 297 : 1309-10.
- Cummings DR. Additional confirmation for the effect of environmental light intensity on the seasonality of human conceptions. *J Biosoc Sci* 2007 ; 39(3):383-96.
- Cummings DR. Human birth seasonality and sunshine. *Am J Hum Biol* 2010 ; 22 : 316-24.
- Melnikov VN, Skosyeva GA, Krivoschekov SG. Seasonality bias in adverse pregnancy outcomes in Siberia. *Alaska Med* 2007 ; 49 : 218-20.
- Vitzthum VJ, Thornburg J, Spielvogel H. Seasonal modulation of reproductive effort during early pregnancy in humans. *Am J Hum Biol* 2009 ; 21 : 548-58.
- Bailey RC, Jenike MR, Ellison PT, Bentley GR, Harrigan AM, Peacock NR. The Ecology of Birth Seasonality Among Agriculturalists in Central Africa. *Journal of Biosocial Science* 1992 ; 24 : 393-412.
- Cancho-Candela R, Andrés-de Llano JM, Ardura-Fernández J. Decline and loss of birth seasonality in Spain : analysis of 33,421,731 births over 60 years. *J Epidemiol Community Health* 2007 ; 61 : 713-8.
- Russell D, Douglas AS, Allan TM. Changing seasonality of birth – a possible environmental effect. *J Epidemiol Community Health* 1993 ; 47 : 362-7.
- Lerchl A, Simoni M, Nieschlag E. Changes in seasonality of birth rates in Germany from 1951 to 1990. *Naturwissenschaften* 1993 ; 80 : 516-8.
- James WH. The causes of seasonal variation in births. *J R Soc Med* 1999 ; 92 : 214-5.
- Bobak M, Gjonca A. The seasonality of live birth is strongly influenced by socio-demographic factors. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 1512-7.
- Wellings K, Macdowall W, Catchpole M, Goodrich J. Seasonal variations in sexual activity and their implications for sexual health promotion. *J R Soc Med* 1999 ; 92 : 60-4.
- Petersen DJ, Alexander GR. Seasonal variation in adolescent conceptions, induced abortions, and late initiation of prenatal care. *Public Health Rep* 1992 ; 107 : 701-6.
- Friger M, Shoham-Vardi I, Abu-Saad K. Trends and seasonality in birth frequency : a comparison of Muslim and Jewish populations in southern Israel : daily time series analysis of 200 009 births, 1988-2005. *Hum Reprod* 2009 ; 24 : 1492-500.

27. James WH. Seasonality in twin and triplet births. *Ann Hum Biol* 1980 ; 7 : 163-75.
28. Nakamura I, Amau Y, Nonaka K, Miura T. Alternate changes in birth seasonality of twins during 1971-1984 in Japan. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1987 ; 36 : 373-80.
29. Eriksson AW, Fellman J. Seasonal variation of livebirths, stillbirths, extramarital births and twin maternities in Switzerland. *Twin Res* 2000 ; 3 : 189-201.
30. Fellman J, Eriksson AW. Statistical analysis of the seasonal variation in the twinning rate. *Twin Res* 1999 ; 2 : 22-9.
31. King EA, Fleschler RG, Cohen SM. Association between significant decrease in barometric pressure and onset of labor. *J Nurse Midwifery* 1997 ; 42 : 32-4.
32. Driscoll DM. Weather and childbirth : A further search for relationships. *Int J Biometeorol* 1995 ; 38 : 152-5.
33. Akutagawa O, Nishi H, Isaka K. Spontaneous delivery is related to barometric pressure. *Arch Gynecol Obstet* 2007 ; 275 : 249-54.
34. Trap R, Helm P, Lidegaard O, Helm E. Premature rupture of the fetal membranes, the phases of the moon and barometer readings. *Gynecol Obstet Invest* 1989 ; 28 : 14-8.
35. Schaller A, Dickie MB, Radner K, Sabo P. Is premature labor weather-dependent? Correlation of premature labor with meteorologic data. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1993 ; 197 : 275-82.
36. Keller CA, Nugent RP. Seasonal patterns in perinatal mortality and preterm delivery. *Am J Epidemiol* 1983 ; 118 : 689-98.
37. Cooperstock M, Wolfe RA. Seasonality of preterm birth in the Collaborative Perinatal Project : demographic factors. *Am J Epidemiol* 1986 ; 124 : 234-41.
38. Bodnar LM, Simhan HN. The prevalence of preterm birth and season of conception. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008 ; 22 : 538-45.
39. Matsuda S, Kahyo H. Geographic differences in seasonality of preterm births in Japan. *Hum Biol* 1998 ; 70 : 919-35.
40. Lee SJ, Steer PJ, Filippi V. Seasonal patterns and preterm birth : a systematic review of the literature and an analysis in a London-based cohort. *BJOG* 2006 ; 113 : 1280-8.
41. Lee SJ, Hajat S, Steer PJ, Filippi V. A time-series analysis of any short-term effects of meteorological and air pollution factors on preterm births in London. *UK Environ Res* 2008 ; 106 : 185-94.
42. Porter KR, Thomas SD, Whitman S. The relation of gestation length to short-term heat stress. *Am J Public Health* 1999 ; 89 : 1090-2.
43. Posaci C, Saygili U, Erata YE, Onvural A, Issever D, Yilmaz U. Does the incidence of premature labor vary according to the season? *Rev Fr Gynecol Obstet* 1995 ; 90 : 481-5.
44. Issever D. Prématinité et saisons à Izmir (Turquie). *Climat et Santé* 1997 ; 16 : 77-88.
45. Yackerson N, Piura B, Sheiner E. The influence of meteorological factors on the emergence of preterm delivery and preterm premature rupture of membrane. *J Perinatol* 2008 ; 28 : 707-11.
46. Lajinjan S, Hudson S, Applewhite L, Feldman J, Minkoff HL. An association between the heat-humidity index and preterm labor and delivery : a preliminary analysis. *Am J Public Health* 1997 ; 87 : 1205-7.
47. Hort KP. Seasonal variation of birthweight in Bangladesh. *Ann Trop Paediatr* 1987 ; 7 : 66-71.
48. Friis H, Gomo E, Nyazema N, et al. Maternal body composition, HIV infection and other predictors of gestation length and birth size in Zimbabwe. *Br J Nutr* 2004 ; 92 : 833-40.
49. Rayco-Solon P, Fulford AJ, Prentice AM. Differential effects of seasonality on preterm birth and intrauterine growth restriction in rural Africans. *Am J Clin Nutr* 2005 ; 81 : 134-9.
50. Czeizel A, Bognár Z, Rockenbauer M. Some epidemiological data on spontaneous abortion in Hungary, 1971-80. *J Epidemiol Community Health* 1984 ; 38 : 143-8.
51. Weinberg CR, Moledor E, Baird DD, Wilcox AJ. Is there a seasonal pattern in risk of early pregnancy loss? *Epidemiology* 1994 ; 5 : 484-9.
52. Woodworth SH, Singh M, Sanfilippo JS, Yussman MA. Seasonal Effect on Pregnancy Loss Rates in Humans. *Ann NY Acad Sci* 1994 ; 709 : 197-8.
53. McDonald AD. Seasonal distribution of abortions. *Br J Prev Soc Med* 1971 ; 25 : 222-4.
54. Warren CW, Gold J, Tyler CW, Smith JC, Paris AL. Seasonal variation in spontaneous abortions. *Am J Public Health* 1980 ; 70 : 1297-9.
55. Rasmussen S, Albrechtsen S, Irgens LM, et al. Risk factors for unexplained antepartum fetal death in Norway 1967-1998. *Early Hum Dev* 2003 ; 71 : 39-52.
56. Weerasinghe DP, MacIntyre RC. Seasonality of births and abortions in New South Wales. *Australia Med Sci Monit* 2003 ; 9 : CR534-40.
57. Wells JCK, Cole TJ. Birth weight and environmental heat load : a between-population analysis. *Am J Phys Anthropol* 2002 ; 119 : 276-82.
58. Greenfield H. Birthweights in Goroka and Kainantu Hospitals. *PNG Med J* 1983 ; 26 : 93-8.
59. Fallis G, Hilditch J. A comparison of seasonal variation in birthweights between rural Zaire and Ontario. *Can J Public Health* 1989 ; 80 : 205-8.
60. Bantje H. Seasonality of births and birthweights in Tanzania. *Soc Sci Med* 1987 ; 24 : 733-9.
61. Kinabo J. Seasonal variation of birth weight distribution in Morogoro, Tanzania. *East Afr Med J* 1993 ; 70 : 752-5.
62. Rousham EK, Gracey M. Seasonality of low birthweight in indigenous Australians : an increase in pre-term birth or intrauterine growth retardation? *Aust N Z J Public Health* 1998 ; 22 : 669-72.
63. Henneberg M, Louw GJ. Further studies on the month-of-birth effect on body size : rural schoolchildren and an animal model. *Am J Phys Anthropol* 1993 ; 91 : 235-44.
64. Lawoyin TO. A prospective study on some factors which influence the delivery of large babies. *J Trop Med Hyg* 1993 ; 96 : 352-6.
65. Adair LS, Pollitt E. Seasonal variation in pre- and postpartum maternal body measurements and infant birth weights. *Am J Phys Anthropol* 1983 ; 62 : 325-31.
66. Lakshmi GR, Bandyopadhyay SS. Birth weight in a hospital sample from Dehra Dun City with special reference to seasonal variation. *J Indian Med Assoc* 1987 ; 85 : 332-5.
67. Chodick G, Flash S, Deoitch Y, Shalev V. Seasonality in birth weight : review of global patterns and potential causes. *Hum Biol* 2009 ; 81 : 463-77.
68. Weber GW, Prossinger H, Seidler H. Height depends on month of birth. *Nature* 1998 ; 391 : 754-5.
69. Murray LJ, O'Reilly DP, Betts N, Patterson CC, Davey Smith G, Evans AE. Season and outdoor ambient temperature : effects on birth weight. *Obstet Gynecol* 2000 ; 96(5 Pt 1): 689-95.

70. Elter K, Ay E, Uyar E, Kavak ZN. Exposure to low outdoor temperature in the midtrimester is associated with low birth weight. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004 ; 44 : 553-7.
71. Lawlor DA, Leon DA, Davey Smith G. The association of ambient outdoor temperature throughout pregnancy and offspring birthweight : findings from the Aberdeen Children of the 1950s cohort. *BJOG* 2005 ; 112 : 647-57.
72. Waldie KE, Poulton R, Kirk IJ, Silva PA. The effects of pre- and post-natal sunlight exposure on human growth : evidence from the Southern Hemisphere. *Early Hum Dev* 2000 ; 60 : 35-42.
73. Tustin K, Gross J, Hayne H. Maternal exposure to first-trimester sunshine is associated with increased birth weight in human infants. *Dev Psychobiol* 2004 ; 45 : 221-30.
74. Chodick G, Shalev V, Goren I, Inskip PD. Seasonality in birth weight in Israel : new evidence suggests several global patterns and different etiologies. *Ann Epidemiol* 2007 ; 17 : 440-6.
75. Torche F, Corvalan A. Seasonality of birth weight in Chile : environmental and socioeconomic factors. *Ann Epidemiol* 2010 ; 20 : 818-26.
76. Fulford AJC, Rayco-Solon P, Prentice AM. Statistical modelling of the seasonality of preterm delivery and intrauterine growth restriction in rural Gambia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006 ; 20 : 251-9.
77. Neufeld L, Pelletier DL, Haas JD. The timing hypothesis and body proportionality of the intra-uterine growth retarded infant. *Am J Hum Biol* 1999 ; 11 : 638-46.
78. Okafor UV, Ezeigwe HU. Cesarean delivery in preeclampsia and seasonal variation in a tropical rainforest belt. *J Postgrad Med* 2010 ; 56 : 21-3.
79. Obed SA, Wilson JB, Elkins TE. Eclampsia : 134 consecutive cases. *Int J Gynaecol Obstet* 1994 ; 45 : 97-103.
80. Faye A, Picaud A, Ogouet-Igumu N, Nlome-Nze RA, Nicolas P. Eclampsia at the Hospital Center of Libreville. 53 cases among 41,285 deliveries from 1985 to 1989. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1991 ; 86 : 503-10.
81. Onyangunga OA, Kamba B, Mputu L. Epidemiological study of eclampsia at Mont Amba (Zaire) University Hospitals. A propos of 28 case reports from 1981 to 1982. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1986 ; 81 : 95-8.
82. Immink A, Scherjon S, Wolterbeek R, Steyn DW. Seasonal influence on the admittance of pre-eclampsia patients in Tygerberg Hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008 ; 87 : 36-42.
83. Jamelle RN. Eclampsia : is there a seasonal variation in incidence? *J Obstet Gynaecol Res* 1998 ; 24 : 121-8.
84. Neela J, Raman L. Seasonal trends in the occurrence of eclampsia. *Natl Med J India* 1993 ; 6 : 17-8.
85. Subramaniam V. Seasonal variation in the incidence of preeclampsia and eclampsia in tropical climatic conditions. *BMC Womens Health* 2007 ; 7 : 18.
86. Tam WH, Sahota DS, Lau TK, Li CY, Fung TY. Seasonal variation in pre-eclamptic rate and its association with the ambient temperature and humidity in early pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2008 ; 66 : 22-6.
87. Phillips JK, Bernstein IM, Mongeon JA, Badger GJ. Seasonal variation in preeclampsia based on timing of conception. *Obstet Gynecol* 2004 ; 104(5 Pt 1):1015-20.
88. Alderman BW, Boyko EJ, Loy GL, Jones RH, Keane EM, Daling JR. Weather and occurrence of eclampsia. *Int J Epidemiol* 1988 ; 17 : 582-8.
89. Magnus P, Eskild A. Seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia. *BJOG* 2001 ; 108 : 1116-9.
90. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM. Racial/ethnic differences in the monthly variation of preeclampsia incidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; 196 : 324.e1-5.
91. Algert CS, Roberts C L, Shand A W, Morris J M, Ford J B. Seasonal variation in pregnancy hypertension is correlated with sunlight intensity. *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 203 : 215.e1-5.
92. Bronson FH. Seasonal variation in human reproduction : environmental factors. *Q Rev Biol* 1995 ; 70 : 141-64.
93. Lynch CD, Zhang J. The research implications of the selection of a gestational age estimation method. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007 ; 21(Suppl 2):86-96.
94. Savitz DA, Terry JW, Dole N, Thorp JM, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 187 : 1660-6.
95. Skjaerven R, Gjessing HK, Bakketeig LS. New standards for birth weight by gestational age using family data. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : 689-96.
96. Richardson S. Methodological problems in health-environment ecological studies. *CR Acad Sci III Sci Vie* 2000 ; 323 : 611-6.
97. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003 ; 29 : 587-93.
98. van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. Advanced methods in meta-analysis : multivariate approach and meta-regression. *Stat Med* 2002 ; 21 : 589-624.
99. Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JC. Seasonality in human reproduction : an update. *Hum Reprod* 1992 ; 7 : 735-45.
100. Levine RJ. Male factors contributing to the seasonality of human reproduction. *Ann NY Acad Sci* 1994 ; 709 : 29-45.
101. Sundararaj N, Chern M, Gatewood L, Hickman L, McHugh R. Seasonal behavior of human menstrual cycles : a biometric investigation. *Hum Biol* 1978 ; 50 : 15-31.
102. Wells JCK. Thermal environment and human birth weight. *J Theor Biol* 2002 ; 214 : 413-25.
103. Vähä-Eskeli K, Erkkola R. The effect of short-term heat stress on uterine contractility, fetal heart rate and fetal movements at late pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991 ; 38 : 9-14.
104. Kihlborn M, Johansson SE. Month of birth, socioeconomic background and development in Swedish men. *J Biosoc Sci* 2004 ; 36 : 561-71.

Questions à l'auteur

Merci de bien vouloir répondre directement dans le texte à l'emplacement concerné aux différentes questions et/ou remarques listées ci-dessous.

Q1 Fournir adresse e-mail

Q2 Fournir adresse e-mail

Q3 Fournir adresse e-mail

Q4 Fournir adresse e-mail

Q5 Fournir adresse e-mail

Q6 Pour les 2 mots qui suivent, merci de proposer, si possible, des mots clefs issus du Mesh (thésaurus de Medline : <http://ist.inserm.fr/Static/mesh/html/mesh.html>)

Q7 Pour les 2 mots qui suivent, merci de proposer, si possible, des mots clefs issus du Mesh (thésaurus de Medline : <http://ist.inserm.fr/Static/mesh/html/mesh.html>)

Q8 Construction de phrase à clarifier

Conséquences de la pollution de l'air sur l'issue de la grossesse : revue de la littérature

MOHAMED LAIDI¹
 ARIANE BOUMENDIL¹
 THI-CHIEN TRAN^{1,2}
 HADY KABA¹
 PATRICK ROZENBERG³
 PHILIPPE AEGERTER^{1,2}

¹ Université de Versailles
 Saint-Quentin-en-Yvelines
 UFR de Médecine Paris-
 Ile-de-France-Ouest UPRES
 EA 2506
 Hôpital Ambroise Paré
 9, avenue Charles de
 Gaulle
 92100 Boulogne
 France
 <mohamed.laaidi@uvsq.fr>
 <ariane.boumendil@sat.
 aphp.fr>
 <thi-chien.tran2@uvsq.fr>
 <hadykaba@gmail.com>
 <philippe.aegerter@uvsq.
 fr>
 <philippe.aegerter@apr.
 aphp.fr>

² Hôpital Ambroise Paré
 Unité de Recherche
 Clinique Paris-Ouest (AP-
 HP)
 9, avenue Charles de
 Gaulle
 92100 Boulogne
 France

³ CH Poissy-St-Germain
 Département
 d'obstétrique
 Rue du Champ Gaillard
 78303 Poissy cedex
 France
 <prozenberg@chi-poissy-
 st-germain.fr>

Tirés à part :
 M. Laaidi

Article reçu le 10 août 2010,
 accepté le 3 mai 2011

doi: 10.1684/ers.2011.0476

Résumé. L'objectif de cet article est de faire la synthèse des principales études sur l'influence de la pollution atmosphérique sur les issues de la grossesse, à l'exception des décès. Il a été écrit en parallèle avec un article de synthèse sur l'influence des conditions météorologiques sur les issues de la grossesse, publié dans le numéro 2 du même volume de cette revue. La sélection des articles a été réalisée à partir de la base Medline® pour la période 1990-2010 afin d'avoir les données les plus récentes. La littérature a montré une assez grande diversité des études relatives à la pollution : cohortes, cas-témoins, certificats de naissance, études transversales, le plus souvent à partir de capteurs de fond de la pollution, ou via l'exposition individuelle. Les polluants les plus étudiés sont le NO₂, le SO₂, l'O₃, les particules, le CO, puis la matière organique en suspension, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, ou indirectement le chauffage au charbon, la proximité du trafic routier ou le voisinage d'une zone industrielle. Les études montrent des associations avec différents polluants, parfois pour des niveaux courants, même si les *odds ratios* restent souvent faibles (1,03 à 2,88). Les divergences de conclusions des études peuvent s'expliquer par les conditions environnementales (pollution, climat), par le contexte culturel et socio-économique, et par les méthodes mises en œuvre : définitions des issues de la grossesse, méthodes utilisées pour estimer les concentrations en polluants, taille des échantillons, nombre d'années utilisées, choix de la fenêtre d'exposition, variété des facteurs de confusion et des critères d'exclusion pris en compte. La diversité des approches rend la synthèse difficile, mais montre que les recherches doivent être poursuivies et adaptées au contexte local. Une meilleure compréhension de l'influence des facteurs environnementaux pourrait, par une prévention plus efficace, contribuer à réduire la prématurité et les problèmes de développement fœtal, mieux gérer les services d'urgence, et par suite réduire les dépenses de santé.

Mots clés : développement fœtal ; naissance prématurée ; pollution de l'air.

Abstract

Air pollution and pregnancy outcome: A review of the literature

The objective of this article is to review the main studies on the effects of air pollution on pregnancy outcomes (excluding death). It was researched and written simultaneously with a review of the influence of weather conditions on pregnancy outcomes, published in this volume, issue #2, of this journal. The articles were selected from Medline® database entries from 1990 through 2010 to ensure that we had the most recent data. The search showed a large number and wide diversity of studies of air pollution: cohorts, case-control, birth certificates, cross-sectional studies, with exposure measured most often by stationary air pollution monitors or personal air monitors. The pollutants studied most often are NO₂, SO₂, O₃, particulate matter, CO, and then suspended organic matter, polycyclic aromatic hydrocarbons, or indirectly, those produced by coal heating and proximity from roads or industrial areas. The studies showed associations with different pollutants, sometimes for the usual levels, although the odds ratios were often low (1.03 to

Pour citer cet article : Laaidi M, Boumendil A, Tran TC, Kaba H, Rozenberg P, Aegerter P. Conséquences de la pollution de l'air sur l'issue de la grossesse : revue de la littérature. *Environ Risque Sante* 2011 ; 10 : 287-98. doi : 10.1684/ers.2011.0476

2.88). The studies' different conclusions can be explained by environmental conditions (pollution, climate), socioeconomic context, and the methods used : definitions of pregnancy outcomes, methods used to estimate pollutant concentrations, sample size, number of years studied, choice of exposure window, variety of the confounding factors and exclusion criteria taken into account. The diversity of the approaches makes any synthesis difficult, but shows the need to continue research and adapt it to the local setting. Better understanding of environmental factors could, by facilitating more effective prevention, help to reduce prematurity and problems of fetal development, improve the management of emergency services, and reduce health care costs.

Key words: air pollution; fetal development; premature birth.

La connaissance des effets néfastes de l'environnement¹ sur la croissance et le développement de l'enfant, depuis la vie intra-utérine jusqu'à l'adolescence, ainsi que de son impact sur la santé à l'âge adulte, est relativement récente. Il est maintenant établi que les enfants ont une vulnérabilité particulière à la pollution, du fait qu'ils sont en phase de croissance, et que le développement du fœtus, puis la croissance du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent correspondent à des périodes de grande vulnérabilité par rapport aux toxiques.

Parmi les différents facteurs environnementaux, nous nous sommes intéressés spécifiquement à la pollution atmosphérique. Celle-ci recouvre des phénomènes complexes liés à de nombreuses interactions entre des facteurs météorologiques et divers aérocontaminants, de nature physique, chimique ou biologique, responsables d'effets toxiques, allergiques ou infectieux. Il est difficile d'établir la nocivité respective des divers polluants, qui se trouvent en mélange dans l'air que l'on respire, même si les études en laboratoire sur l'homme ou l'animal ont permis de démontrer certains effets spécifiques, en particulier sur l'appareil respiratoire et le système cardiovasculaire.

Des accidents de contamination toxique ont mis en évidence l'influence de l'environnement sur les perturbations du processus de reproduction (infertilité, naissance d'enfants atteints de malformations...), divers mécanismes d'action pouvant être impliqués à la suite

d'expositions paternelles ou maternelles [1]. Les effets de la pollution de l'air sont plus compliqués à mettre en évidence, en particulier parce que l'on se heurte alors à des difficultés méthodologiques (choix des fenêtres d'exposition, difficulté de mesure des expositions et de certains des paramètres sanitaires). Cependant, divers travaux suggèrent une influence de la pollution atmosphérique sur les différentes étapes de la reproduction, notamment sur la croissance du fœtus et la survenue de naissances avant terme. Les premiers travaux sur le sujet remontent aux années 1970. Ainsi en 1977, Williams et al. [2] ont été les premiers à décrire à Los Angeles une relation inverse entre, d'une part, les niveaux ambiants de CO, NO₂ et O₃ et, d'autre part, le poids de naissance. Par la suite, et surtout à partir des années 1990, de nombreuses recherches ont été réalisées en Amérique du Nord [3-6], en Europe [7, 8], en Asie [9, 10] ou en Australie [11].

L'objectif de cet article est donc de procéder à une revue de la littérature sur les problèmes issus de la grossesse, en relation avec la pollution atmosphérique, à l'exception des décès. Quelques synthèses existent déjà, mais uniquement en anglais et elles n'analysent qu'un nombre restreint d'articles [12-16].

Méthode

La sélection des articles dépouillés a été réalisée à partir d'une interrogation de la base Medline® pour la période 1990-2010 afin d'avoir les données les plus récentes. Les références incluses dans les documents ainsi obtenus ont également été retenues lorsqu'elles étaient pertinentes, la plus ancienne remontant à 1977. Étant donné le nombre des publications sur le sujet, ce qui suit ne vise pas l'exhaustivité mais s'efforce de refléter au mieux l'éventail des recherches effectuées sur les relations entre l'environnement et l'issue de la grossesse. Les résumés de congrès ont été exclus, à moins qu'ils n'aient ensuite été publiés comme articles complets. La recherche s'est limitée aux travaux en langues anglaise et française. Elle a reposé sur une combinaison des mots clés relatifs aux problèmes de santé et aux données environnementales.

¹ L'environnement peut être défini comme « l'ensemble des éléments (biotiques ou abiotiques) qui entourent un individu ou une espèce et dont certains contribuent directement à subvenir à ses besoins », ou encore comme « l'ensemble des conditions naturelles (physiques, chimiques, biologiques) et culturelles (sociologiques) susceptibles d'agir sur les organismes vivants et les activités humaines ». « La santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures » (définition donnée par le Bureau européen de l'Organisation mondiale de la santé [OMS] lors de la conférence d'Helsinki de 1994).

Pour les aspects sanitaires, nous nous sommes intéressés à la prématurité (*preterm birth/prematurity/premature birth*), au petit et très petit poids de naissance (*low or very low birth weight = LBW or VLBW*) et au retard de croissance intra-utérin (*intrauterine growth restriction or retardation = IUGR*).

Pour les aspects environnementaux, nous avons considéré les polluants couramment mesurés dans l'air extérieur (CO, NO_x, O₃, particules, SO₂), en prenant pour mots clés les termes *pollution/air pollution*.

Résultats

Définitions

Dans un premier temps, la revue de la littérature a permis de préciser les définitions concernant les différentes anomalies liées au développement intra-utérin et à la prématurité :

- une naissance *prématurée* est celle qui intervient à un âge gestationnel inférieur à 37 semaines complètes ;
- Un *petit poids de naissance* est défini comme un poids inférieur à 2 500 g, incluant ou non, selon les études, les enfants prématurés ou seulement ceux nés à terme. Le *très petit poids de naissance*, quant à lui, est inférieur à 1 500 g ;

Le retard de croissance intra-utérin peut être estimé de deux façons. Le *petit poids de naissance à terme* est parfois considéré comme un marqueur du retard de croissance intra-utérin [4, 6, 7, 10, 11, 17] : on admet alors que les enfants nés à 37 semaines ou après 37 semaines et pesant moins de 2 500 g ont eu un retard de croissance et ne sont pas petits simplement parce qu'ils sont nés trop tôt. Mais le retard de croissance est également estimé à partir du *poids en dessous du 10^e percentile* des enfants du même sexe et de la même race ou ethnique, d'âge gestationnel égal [18-21], voire à partir du 15^e percentile par sexe et semaine de gestation [3] ou, quand ces données ne sont pas disponibles, à partir du poids et de la taille de naissance et du périmètre crânien mesuré par échographie à deux temps différents pendant la grossesse [22, 23].

Influence de la pollution de l'air sur les problèmes liés à la naissance

Quarante et un articles ont été analysés. Il s'agit d'études de cohortes, d'études cas-témoins, d'études fondées sur les certificats de naissance, d'études transversales ou d'enquêtes épidémiologiques. Les polluants les plus étudiés sont le NO₂, le SO₂, l'O₃, les particules en suspension (en individualisant parfois PM₁₀ et PM_{2,5}), les fumées noires, le CO et, dans une moindre mesure, la matière organique en suspension, les hydrocarbures

aromatiques polycycliques (HAP). Quelques travaux s'en tiennent à une approche indirecte, à travers la consommation de charbon pour le chauffage, la proximité du trafic routier ou le voisinage d'une zone industrielle.

Différentes méthodes ont été utilisées par les auteurs pour estimer l'exposition de la mère aux polluants. Certains utilisent les résultats de la station de mesure la plus proche du domicile de la mère. D'autres [3] interpolent les concentrations en polluants et la température par rapport au point central du code postal de la résidence de la mère, et utilisent la moyenne pondérée par l'inverse de la distance au carré des trois stations les plus proches. Toutefois, si une station se trouve dans un rayon de 5 km autour du point central du code postal, cette station est retenue plutôt que les trois plus proches. Enfin, quelques auteurs combinent plusieurs approches. Ainsi, Brauer *et al.* [18] utilisent simultanément : i) les valeurs de la station de mesure la plus proche ; ii) la moyenne pondérée par l'inverse de la distance des trois stations les plus proches ; iii) le *land use regression model*, qui améliore la résolution spatiale en réalisant sur une durée limitée des échantillonnages par des capteurs mobiles, les données étant ensuite ajustées aux variations temporelles du capteur fixe ; iv) la notion simple de proximité par rapport à une route importante (distance de 50 ou 150 m).

Pollution de l'air et poids de naissance

Les études présentées ci-après utilisent des mesures de pollution issues des stations de mesure de la pollution atmosphérique, et non des capteurs individuels.

Alderman *et al.* [24], à Denver, ont été parmi les premiers à travailler sur l'influence de la concentration moyenne en CO (concentration géométrique pondérée par le temps, mesurée au voisinage du lieu de résidence de la mère) au cours du troisième trimestre de la grossesse. L'étude cas-témoins, réalisée à partir de six années de certificats de naissance, porte sur 998 enfants de petit poids et 1 872 enfants de poids normal. Il en ressort un risque plus important, bien que non significatif, de petit poids de naissance en présence de concentrations égales ou supérieures à 3 ppm², par comparaison à des concentrations inférieures à 1 ppm.

En Suède, Landgren [25] a étudié puis suivi pendant six ans une population de 38 718 femmes enceintes constituée sur six ans, et s'est intéressé aux concentrations moyennes de SO₂ et de NO_x pour les villes étudiées. Il n'a mis en évidence aucune variation du risque de petit ou très petit poids de naissance.

Dans 67 districts de la République tchèque, Bobak [19] a travaillé sur l'effet des concentrations moyennes annuelles de particules en suspension, de SO₂ et de NO_x au cours des premier, deuxième et troisième trimestres de 126 752 grossesses, avec ajustement sur le sexe, la parité, l'âge maternel, l'éducation, le statut marital,

² Ppm : partie par million (10⁶).

la nationalité et le mois de naissance. Le risque relatif (RR) de petit poids de naissance augmentait pour une élévation de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentration en particules et/ou en SO_2 , pendant chacun des trois trimestres de la grossesse, avec des RR (compris entre 1,11 et 1,20) significatifs, bien que ne l'étant plus après ajustement sur l'âge. Le même auteur [7] a analysé en Angleterre, Écosse et Pays de Galles une cohorte datant de 1946 (5 362 sujets). Après ajustement sur les facteurs socio-économiques, la région, l'ordre de naissance, l'intervalle entre les naissances et la qualité de l'air à l'intérieur de la maison, il s'est avéré que les fœtus exposés à des concentrations annuelles de fumées noires supérieures à $281 \mu\text{g}/\text{m}^3$ avaient un poids de naissance significativement plus faible de 82 g ($\text{IC}_{95} = 24-140$) que ceux exposés à des concentrations inférieures à $67 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Aux États-Unis, Rogers et al. [26] ont réalisé une étude cas-témoin (143 cas et 202 témoins). Les données environnementales concernaient la concentration moyenne annuelle combinée de particules en suspension et de SO_2 à proximité du domicile de naissance. Les auteurs ont constaté un risque relatif de très petit poids de naissance de 2,88 ($\text{IC}_{95} = 1,16-7,13$) pour une concentration supérieure au 95^e percentile de la distribution annuelle, soit $56,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$, après ajustement sur différents facteurs de confusion (race, toxémie, tabagisme actif ou passif, poids de la mère avant la grossesse, prise de poids de la mère, âge maternel, défaut de soins prénatals, revenu, niveau d'éducation de la mère et du père, consommation d'alcool, usage de drogue, sexe de l'enfant, stress, rural/urbain) mais sans ajustement sur l'âge gestationnel. La même équipe [27] a ensuite, à partir de la même population, mis en évidence un effet significatif de l'exposition aux PM_{10} . Cette exposition était estimée à la fois par une mesure à l'échelle du comté, basée sur le lieu de résidence, et par un modèle de transport basé sur la localisation géographique de l'adresse de naissance. L'effet était significatif pour les enfants de très petit poids, par rapport à ceux de poids normal pour leur âge gestationnel, avec un OR de 4,31 ($\text{IC}_{95} = 1,88-9,87$) ou de 3,68 (1,44-9,44) selon la méthode utilisée pour estimer l'exposition.

Une enquête épidémiologique [28] sur le très petit poids de naissance a été faite sur les 221 406 naissances vivantes survenues pendant 2 ans dans le New Jersey. Le paramètre environnemental retenu était la matière organique polycyclique en suspension dans l'air, en comparant les groupes les plus exposés par rapport aux moins exposés. Les naissances multiples et les anomalies chromosomiques ont été exclues, et l'on a ajusté sur différents facteurs de confusion (sexe de l'enfant, race et niveau d'éducation de la mère, antécédents de problèmes de grossesse, consommation d'alcool et de tabac, etc.). Le risque est apparu plus élevé et significatif pour les groupes les plus exposés ($\text{OR} = 1,31 - \text{IC}_{95} = 1,21-1,43$ pour les petits poids de naissance ; $\text{OR} = 1,31 - \text{IC}_{95} = 1,15-1,51$ pour les très petits poids de

naissance). L'analyse univariée stratifiée suggère en outre une modification de l'effet de la pollution par la consommation d'alcool de la mère.

Au Canada, sur la période 1986-1998, Liu et al. [6] ont suivi une cohorte de 229 085 sujets, en étudiant les concentrations mensuelles en SO_2 , NO_2 , CO et O_3 , (mesurés dans 13 stations de la région du Grand Vancouver) sur la base d'une régression logistique multiple, et en ajustant sur l'âge maternel, la parité, le sexe, l'âge gestationnel, le poids et le mois de naissance. Le risque de petit poids de naissance est ressorti comme étant majoré pour une augmentation de 5 ppb³ en SO_2 durant le premier mois de la grossesse ($\text{OR} = 1,11$; $\text{IC}_{95} = 1,01-1,22$), et il le reste après ajustement sur les autres polluants gazeux.

Salam et al. [3] ont travaillé sensiblement sur les mêmes polluants (PM_{10} , NO_2 , CO et O_3 mesurés à la station correspondant au code postal de la mère au moment de la naissance), mais tout au long de la grossesse. La cohorte considérée comportait 3 901 enfants californiens sur 13 ans, et l'ajustement a été fait sur l'âge de la mère, le nombre de mois depuis la dernière naissance vivante, la parité, le tabagisme maternel pendant la grossesse, le statut socio-économique de la mère, le diabète gestationnel, le sexe de l'enfant, sa race/ethnicité, son niveau scolaire, la température (issue de différentes sources de données, dont la météorologie nationale ou le réseau de stations de mesure de la pollution, et estimée pour le code postal de la mère au moment de la naissance), l'altitude et la saison à la naissance. Les principaux résultats indiquent que l'exposition à l'ozone pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, l'exposition au monoxyde de carbone pendant le premier trimestre et l'exposition aux PM_{10} pendant le troisième, étaient associées à une réduction du poids de naissance de, respectivement 32,1 g ($\text{IC}_{95} = 13,4-50,7$), 35,2 g ($\text{IC}_{95} = 15,8-54,6$) pour une augmentation de 16 et 17 ppb d'ozone, 21,7 g ($\text{IC}_{95} = 1,1-42,3$) pour une augmentation de 1,4 ppm de CO et 21,7 g ($\text{IC}_{95} = 1,1-42,2$) pour une augmentation de $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des PM_{10} . On notera que les niveaux de pollution ainsi reconnus comme ayant un impact sur le poids de naissance sont des niveaux habituels.

Slama et al. [8, 29] ont exploité deux cohortes, respectivement en France (Nancy et Poitiers, cohorte EDEN, 811 femmes vivant à moins de 10 km d'une station de mesure de la pollution) et en Allemagne (Munich, cohorte LISA, 1 016 femmes ayant donné naissance à des enfants non prématurés). Dans les deux cas, les adresses des femmes ont été géocodées afin d'identifier à chaque fois la station de surveillance de la qualité de l'air la plus proche du domicile. Le poids de naissance a été analysé par régression linéaire, ajustée sur le sexe, la durée de

³ Ppb : partie par milliard (de l'anglais *part per billion*) : rapport de 10^9 .

gestion, le tabagisme, la taille de la femme et son poids avant la grossesse. Les analyses ont été répétées en se restreignant successivement aux femmes vivant à moins de 10, 5, 2 et 1 km d'une station de mesure. La cohorte EDEN a montré que le poids de naissance diminuait avec l'augmentation du niveau de NO₂, marqueur du trafic automobile, en particulier chez les femmes vivant à moins de 2 km d'une station de mesure (diminution du poids de 45 g, IC₉₅ = 9-80 ; 344 femmes). La cohorte LISA a révélé que la prévalence d'un poids de naissance inférieur à 3 000 g augmentait avec la pollution par le NO₂ et les PM_{2,5}, avec des OR significatifs compris entre 1,7 et 1,8 pour les particules, et des OR de l'ordre de 1,2 mais non significatifs pour le NO₂.

Dans l'agglomération de Séoul, Seo *et al.* [10] ont étudié le rôle de la pollution atmosphérique sur le petit poids de naissance. Le petit poids a été estimé par individu et par district, et mis en relation avec la moyenne annuelle des concentrations de différents polluants de l'air ou avec les concentrations estimées par un modèle d'exposition SIG (système d'information géographique), permettant de modéliser l'exposition à différents polluants de manière spatialisée. Le risque de petit poids moyenné par district était significativement augmenté pour le CO, le NO₂, le SO₂ et les PM₁₀ (OR de 1 à 1,2), et les concentrations prédites par le modèle SIG étaient significativement corrélées avec le nombre d'enfants de petit poids, en particulier dans les régions très polluées. Ces résultats incitent à la mise en place d'un système de surveillance sanitaire couplé aux données environnementales d'exposition, à partir d'un modèle SIG, afin de fournir une information pertinente permettant de prendre des mesures de santé publique appropriées.

Sur une cohorte canadienne des années 1999-2002 (70 249 naissances uniques), Brauer *et al.* [18] ont analysé les concentrations en NO, NO₂, CO, O₃, PM_{2,5}, PM₁₀, SO₂ et fumées noires pendant toute la grossesse, les premier et dernier mois, les premier et dernier trimestres. La pollution a été estimée par différentes méthodes et un ajustement a été réalisé sur neuf facteurs de confusion (sexe, "First Nation status"⁴, âge maternel, parité, tabagisme maternel pendant la grossesse, mois et année de naissance, revenu, niveau d'éducation de la mère). Les auteurs ont trouvé un risque relatif de petit poids de naissance de 1,11 (IC₉₅ = 1,01-1,23) pour le NO₂ estimé à partir de la moyenne pondérée par l'inverse de la distance des trois stations les plus proches du domicile. La plupart des résultats montrent des associations avec les polluants liés au trafic automobile (NOx, CO), même si elles ne sont pas statistiquement significatives du fait du faible nombre de cas de petit poids à terme. Les calculs ont été effectués sur les concentrations moyennes tout au long de la grossesse, mais les auteurs n'ont pas mis en évidence d'association plus élevée avec la pollution en début ou en fin de grossesse.

⁴ Ce terme se réfère aux peuples autochtones du Canada (amérindiens), à l'exception des Inuit et des métis.

En 2008, Bell *et al.* [30] ont exploré l'impact de divers facteurs sur la relation entre pollution et poids de naissance, à partir des données de 358 504 naissances enregistrées sur 4 ans dans le Connecticut et le Massachusetts. Les facteurs retenus étaient l'âge de la mère (inférieur ou égal à 24 ans et supérieur ou égal à 40 ans), le sexe de l'enfant, l'ajustement sur un copolluant et la prématurité. L'influence des polluants (PM₁₀, PM_{2,5}, CO et NO₂) n'est pas apparue modifiée en fonction du sexe de l'enfant, ni chez les mères les plus jeunes ou les plus âgées par rapport à celles de 25 à 39 ans. De plus, les résultats obtenus sur l'ensemble des données sont restés significatifs lorsque l'on a ajusté sur un copolluant et exclu les naissances prématurées. L'étude conclut qu'il n'y a pas de sous-population plus sensible aux effets de la pollution.

Enfin, en 2010, Ballester *et al.* [31] ont étudié l'effet du NO₂, estimé par un modèle "land use regression" sur 785 femmes enceintes, en utilisant un modèle additif généralisé (GAM, *generalised additive model*). Les résultats sur les mesures anthropométriques continues ont montré un changement de la pente de la courbe de croissance à partir d'une concentration en NO₂ de 40 µg/m³ dans l'air. Ce seuil a ensuite été utilisé, et il en ressort qu'une exposition à des concentrations supérieures à 40 µg/m³ correspond à un poids et à une taille de naissance plus faibles (ainsi, pour le premier trimestre : - 40,3 g (- 96,3 à 15,6) et - 0,27 cm (IC₉₅ : - 0,51 à - 0,03)).

Bien que les auteurs utilisent souvent les capteurs de fond de la pollution, certains se sont intéressés au poids de naissance en intégrant l'exposition individuelle ou semi-individuelle des femmes enceintes. C'est le cas de l'étude sur le poids de naissance et la prématurité [27, 32], réalisée à Los Angeles entre 1994 et 2000 à partir d'une modélisation de la pollution de proximité due au trafic routier. Les auteurs ont géocodé les adresses des femmes et ont calculé la distance avec le capteur le plus proche. Ils aboutissent à un impact du CO et des PM₁₀ sur le petit poids de naissance et sur la prématurité, mais seulement lorsque les femmes résident à moins de 1,6 km du capteur. C'est également le cas dans l'étude de Perera *et al.* [33], sur une cohorte américaine de 700 femmes enceintes du nord de Manhattan : à partir d'une mesure individuelle de l'exposition, les auteurs ont décrit un effet possible des HAP sur le poids de naissance.

L'ensemble de ces études montre donc des associations entre le niveau de tel ou tel polluant et le poids de naissance à terme. Ces associations sont parfois faibles, voire non significatives, en particulier du fait du petit nombre de cas inclus dans les études, mais les valeurs d'OR sont celles assez communément trouvées en santé environnementale.

Pollution de l'air et retard de croissance intra-utérin

Une cohorte de 74 671 naissances vivantes de femmes primipares a été analysée en Chine [17]. À partir des concentrations moyennes au cours du troisième trimestre de la grossesse, il a été établi qu'une augmentation de

100 µg/m³ des particules ou du SO₂ (mesurés dans deux stations du *Global Environmental Monitoring System* de l'OMS) contribuait à augmenter le risque de retard de croissance (OR respectivement de 1,10 et 1,11 ; IC₉₅ = 1,05-1,14 et 1,06-1,16).

Mais d'autres études sont plus précises. Ainsi, Dejmek et al. ont publié deux études [20, 21] de cohortes réalisées dans une région hautement polluée du nord de la Bohême, en République tchèque, respectivement sur les années 1994-1996 (1 943 sujets) et 1994-1998 (deux échantillons de 3 349 et 1 505 femmes enceintes, dont 322 et 124 ayant des enfants présentant un retard de croissance). Ces travaux concernent l'impact des moyennes mensuelles des PM₁₀ et des PM_{2,5}, pour chaque mois de la grossesse, sur le retard de croissance intra-utérin. Les concentrations ont été classées en faibles, moyennes ou élevées. La seconde étude [21] intègre également le carc-PAH (fraction carcinogène des HAP). Les naissances prématurées et les femmes non européennes ont été exclues. Une régression logistique incluant chaque mois de la grossesse, après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, a montré pour des concentrations moyennes ou élevées une association significative entre le retard de croissance et les PM₁₀ (OR respectivement de 1,62 et 2,64), les PM_{2,5} (OR respectivement de 1,26 et 2,11) et le carc-PAH (OR respectivement de 1,60 ou 2,15) durant le premier mois de la grossesse. Dans le même pays, Bobak [20] n'a pas retrouvé cet impact des polluants (particules en suspension, SO₂ et NO_x dans les premier, deuxième et troisième trimestres de la grossesse) sur le retard de croissance, peut-être du fait d'un manque de puissance statistique.

Une cohorte américaine (89 557 sujets sur 2 ans) [4] a suggéré que l'impact de la pollution différait selon le groupe ethnique, le SO₂ semblant affecter davantage les populations caucasiennes (36 000 femmes), et le CO les populations afro-américaines (47 000 femmes), aucune relation n'étant en revanche découverte chez les hispaniques, sans doute à cause du manque de puissance statistique (13 000 femmes).

À Taiwan, la comparaison d'une zone polluée par l'industrie pétrochimique et d'une zone témoin, à partir de 523 230 naissances vivantes de mères primipares pendant 4 ans [9], a fourni des résultats intéressants. En particulier, après ajustement sur l'âge de la mère, la saison, le statut marital, l'éducation maternelle et le sexe de l'enfant, le risque de retard de croissance intra-utérin a été multiplié par 1,77 (IC₉₅ = 1,00-3,12) dans la zone polluée.

Plus précisément, après ajustement sur les facteurs de confusion et analyse séparée des polluants à l'aide d'une régression logistique, une cohorte canadienne de 229 085 personnes, sur la période 1986-1998 [6], a montré une augmentation significative (OR = 1,05-1,08) du risque de retard de croissance intra-utérin pour une augmentation de 5 ppb du SO₂, de 10 ppb du NO₂ et de 1 ppm du CO durant le premier mois de grossesse, pour une

augmentation de 5 ppb du SO₂ et de 1 ppm du CO durant le deuxième trimestre, ou encore pour une augmentation de 10 ppb de l'O₃ durant le premier trimestre. La robustesse de ces effets a été évaluée en utilisant des modèles multipolluants : les risques sont restés élevés durant le premier trimestre pour le SO₂ et le CO après ajustement sur les autres polluants gazeux.

On s'arrêtera sur l'une des études les plus poussées, bien qu'elle porte sur des effectifs extrêmement réduits, en l'occurrence une cohorte prospective de 362 femmes enceintes de 18 à 35 ans, ayant accouché entre 34 et 43 semaines de grossesse (de janvier 2001 à mars 2003), à Cracovie (Pologne) [22]. Le poids, la taille et le périmètre crânien de l'enfant à la naissance ont été utilisés pour estimer le retard de croissance intra-utérin, et mis en relation avec les PM_{2,5} mesurées par des capteurs individuels pendant deux jours au cours du deuxième trimestre de la grossesse. Un échantillon de 51 femmes a en outre subi des mesures de PM_{2,5} au cours des premier et troisième trimestres de leur grossesse, et ces mesures se sont avérées proches de celles fournies par les capteurs individuels, qui peuvent donc être considérées comme représentatives de l'exposition globale des femmes. De surcroît, les mesures individuelles de PM_{2,5} sont bien corrélées avec celles des PM₁₀ des capteurs fixes. L'âge gestationnel a été estimé par la date des dernières règles, critère aujourd'hui abandonné au profit des données tirées de l'échographie. Le tabagisme passif déclaré a été intégré, et les femmes n'ont pas rapporté d'exposition à un environnement particulièrement poussiéreux pendant leurs heures de travail. Des modèles univariés et multivariés ont permis d'estimer les effets bruts des PM_{2,5} après ajustement. L'exposition à de hauts niveaux de pollution (supérieurs à la médiane de 36,3 µg/m³), par comparaison à des niveaux de faible pollution particulière, correspond à une taille de naissance réduite de 0,9 cm, à un poids de naissance plus faible de 128,3 g et à un périmètre crânien plus petit de 0,3 cm. Les modèles élaborés prédisent qu'en augmentant l'exposition de 10 à 50 µg/m³, on diminue la taille de naissance de 1,0 cm, le poids de 140,3 g et le périmètre crânien de 0,5 cm. Il est vrai que Cracovie est une ville très polluée, où les fines particules représentent un mélange de composés toxiques (fumée de bois et de tabac, composants organiques, suie, métaux, sulfates) pouvant affecter l'ADN des fœtus.

Mais des niveaux de pollution plus modestes, « ordinaires » en Occident, peuvent également provoquer des retards de croissance fœtale, ainsi que l'a révélé une cohorte californienne de 3 901 enfants nés entre 37 et 44 semaines de gestation (1975-1987) [3]. Les données de pollution utilisées étaient les moyennes pondérées des niveaux mensuels sur l'ensemble de la grossesse et sur chacun des trimestres (moyennes mensuelles des capteurs de pollution correspondant au code postal de résidence de la mère au moment de la naissance). L'effet de chaque polluant a été déterminé par des modèles linéaires d'effet mixte et, comme le poids de naissance

n'est pas une fonction linéaire de l'âge gestationnel, une fonction polynomiale cubique a été utilisée. L'augmentation des concentrations en O_3 pendant toute la grossesse et pendant le dernier trimestre, et du CO pendant le deuxième trimestre, correspond à une élévation du risque, avec des OR significatifs de 1,2 à 1,4.

Parker *et al.* [5] ont travaillé sur une cohorte de 18 247 nouveau-nés californiens afin d'estimer la relation entre petit poids de naissance à terme (marqueur du retard de croissance intra-utérin), $PM_{2,5}$ et CO. L'analyse a été limitée aux naissances uniques à 40 semaines de grossesse afin, d'une part, de calculer l'exposition de la mère sur des périodes de durée identique pour toutes les naissances et, d'autre part, d'examiner spécifiquement l'impact des polluants sur la croissance intra-utérine, en faisant abstraction de l'effet de la durée de la grossesse sur le poids de naissance. Pour 9 mois, l'OR est de 1,23 ($IC_{95} = 1,03-1,50$) chez les enfants exposés au quartile supérieur des $PM_{2,5}$ par rapport à ceux exposés au quartile inférieur. Les résultats étaient similaires lorsque les indicateurs d'exposition ont été construits par trimestre, pour pouvoir identifier une éventuelle période critique.

L'étude canadienne déjà citée de Brauer *et al.* [18] s'est aussi intéressée à l'influence de différents polluants et d'une résidence à moins de 50 mètres d'une autoroute pendant toute la grossesse ou pendant les premier et dernier mois, les premier et dernier trimestres. Les *odds ratios* trouvés sont faibles (1,01 à 1,14) mais significatifs pour des augmentations en NO et NO_2 de $10 \mu g/m^3$, en CO de $100 \mu g/m^3$, en $PM_{2,5}$, PM_{10} et en SO_2 de $1 \mu g/m^3$. Aucune association n'a été retrouvée avec les fumées noires. En ce qui concerne l'ozone, les concentrations de ce polluant secondaire sont corrélées négativement avec celles des polluants primaires, ce qui peut expliquer que les associations trouvées soient plutôt protectrices. Quant à l'habitat à moins de 50 m d'une autoroute, il majore le risque de 1,26 ($IC_{95} = 1,07-1,49$).

Une étude réalisée à Brisbane [11] a recherché un lien entre les résultats de 15 623 échographies échelonnées de la 13^e à la 26^e semaine de grossesse (longueur du fémur, diamètre bipariétal, périmètre crânien, périmètre abdominal) et les polluants de l'air de chacun des quatre premiers mois de la grossesse, en contrôlant la tendance, la saison, la température, l'âge de la mère, son statut socio-économique et le sexe de l'enfant. L'exposition a été déterminée à partir de la station de mesure la plus proche du domicile de la mère. Les auteurs ont trouvé, selon les mois, que les quartiles les plus élevés en O_3 , SO_2 et PM_{10} correspondaient à une réduction significative des différents paramètres mesurés par échographie, alors qu'aucun effet significatif n'a été observé avec le NO_2 .

Pollution de l'air et prématurité

À partir d'une cohorte prospective de 25 370 naissances en Chine, Xu *et al.* [34] ont cherché s'il existait une

relation à court terme entre les naissances prématurées et les concentrations moyennes en particules et en SO_2 , en ajustant sur le sexe, l'âge de la mère, la zone de résidence, la température, l'humidité, le jour de la semaine et la saison. Cependant, la manière dont a été calculé l'âge gestationnel n'est pas précisée. Les auteurs concluent à des *odds ratios* faibles mais significatifs (1,10 à 1,21) pour une augmentation de $100 \mu g/m^3$ des particules ou du SO_2 (en moyenne sur les 7 ou 8 jours avant l'accouchement).

On citera seulement pour mémoire l'étude transversale de Langdren sur 19 municipalités suédoises [25]. La prématurité y a été rapportée aux concentrations moyennes par ville en SO_2 et en NO_x , en intégrant également la pollution du sol. Aucune influence de la pollution sur la prématurité n'a été observée.

Il en va un peu différemment sur la cohorte tchèque de Bobak [19], qui prend en considération les concentrations moyennes en particules, en SO_2 et en NO_x au cours des premier, deuxième et troisième trimestres, estimées à partir des moyennes sur 24 heures de toutes les stations de mesure du district de naissance de chaque enfant. L'estimation de l'effet brut des polluants, puis de leur effet ajusté, tient compte de certains paramètres maternels et socio-économiques par une analyse bivariée, avant d'ajuster sur les autres polluants. Les effets sont faibles, mais non négligeables (OR = 1,10 à 1,27), et supérieurs à ceux admis pour la mortalité adulte.

Une cohorte californienne de 97 158 femmes suivies de 1989 à 1993 a permis à Ritz *et al.* [35] de s'intéresser aux concentrations moyennes en PM_{10} , CO, NO et O_3 durant les premier et deuxième mois de la grossesse, ainsi que 1, 2, 4, 6, 8, 12 et 26 semaines avant la naissance. Les données ont été ajustées sur les variables biologiques, sociales et ethniques, mais aussi sur la saison de naissance et de conception. Un modèle multipolluants a été utilisé. La manière dont l'âge gestationnel est calculé n'est pas précisée. Pour une augmentation de $50 \mu g/m^3$ des PM_{10} , les *odds ratios* bruts montrent un risque augmenté de 19 ou 12 % (respectivement 6 semaines avant la naissance et pour le premier mois de grossesse). À l'inverse, les risques restent faibles et/ou non significatifs pour le CO.

À Taiwan, après ajustement sur l'âge de la mère, sur le statut marital, sur l'éducation maternelle, sur le sexe de l'enfant et sur la saison, le risque de prématurité a pu être évalué à 1,41 ($IC_{95} = 1,08-1,82$) chez les femmes vivant à proximité d'une usine pétrochimique, en comparaison des femmes vivant ailleurs [36].

Dans l'enquête épidémiologique évoquée plus haut, et qui portait sur les naissances vivantes des années 1991-1992 dans le New Jersey [28], la comparaison des groupes les plus et les moins exposés à la matière organique polycyclique, après ajustement sur les facteurs de confusion et exclusion des naissances multiples, ainsi que des anomalies chromosomiques, attribue aux groupes les plus exposés un risque de prématurité plus élevé (OR = 1,25 ; $IC_{95} = 1,19-1,31$).

Liu et al. [6] se sont, eux aussi, intéressés à la question, à partir d'une série canadienne de 14 ans, exploitée au moyen d'une régression logistique multiple en tenant compte de différents facteurs de confusion (âge de la mère, parité, sexe, âge gestationnel, poids et mois de naissance). L'analyse faite sur les polluants pris séparément (moyennes mensuelles de SO₂, NO₂, CO et O₃ [pour 13 stations de la région du Grand Vancouver]) montre un risque faible, mais significatif, de prématurité pour une augmentation de 5 ppb du SO₂ durant le premier mois de la grossesse et pour une élévation de 1 ppm du CO durant le dernier mois. Ces résultats sont jugés relativement robustes, dans la mesure où les risques restent significatifs avec l'utilisation de modèles multipolluants.

De même, en Pennsylvanie, Sagiv et al. [37] se sont attachés à déterminer la relation existant entre la pollution atmosphérique et le nombre de naissances prématurées. Les naissances avant 20 semaines étant rarement visibles et celles au-delà de 44 semaines presque toujours déclenchées, n'a été retenue que la période intermédiaire (20 à 44 semaines), soit un total de 187 977 naissances, dont 21 450 prématurées. Une analyse de séries temporelles a indiqué qu'une augmentation moyenne de 15 µg/m³ des niveaux de SO₂ au cours des six semaines précédant la naissance était associée à une augmentation significative de 15 % du nombre de naissances prématurées. À très court terme, l'étude révèle aussi une augmentation significative de 10 % du risque pour une élévation de 50 µg/m³ du niveau de PM₁₀, deux jours avant l'accouchement.

Les conclusions de Brauer et al. [18] ne sont guère éloignées : pour les naissances à moins de 37 semaines, une hausse de 1 µg/m³ des PM_{2,5} accroît de 6 % le risque de prématurité ; pour les naissances à moins de 30 semaines, une élévation de 10 µg/m³ du NO ou de 100 µg/m³ du CO majore significativement le risque de 26 %. Cela vaut pour toute la grossesse, et en aucun cas il n'a été mis en évidence d'association plus forte avec la pollution au début ou à la fin de la grossesse.

Discussion

La plupart des études recensées dans cet article, s'appuyant sur le fait que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont différents, ont considéré séparément prématurité, petit poids de naissance et retard de croissance intra-utérin. Des divergences notables ont été notées dans leurs conclusions, ce qui peut s'expliquer par les conditions environnementales (pollution, climat), par le contexte culturel et socio-économique, mais également par la diversité des méthodes mises en œuvre (méthodes d'estimation des concentrations en polluants dans l'air, taille des échantillons, période de la grossesse considérée, etc.).

Une première source de divergence provient de la définition même de l'issue de la grossesse. Salam et al. [3] précisent par exemple que, dans les pays développés, les enfants avec un petit poids de naissance à terme sont peu nombreux, de sorte que cette variable est moins appropriée que le poids de naissance pour estimer l'impact de la pollution. L'utilisation du percentile 10 pour estimer le retard de croissance intra-utérin peut, en outre, entraîner des confusions entre les prématurés ayant un poids normal par rapport à leur âge gestationnel et les enfants ayant eu un retard de croissance intra-utérin. Pour cette raison, certains auteurs préfèrent travailler sur la prématurité sans tenir compte du poids. Par ailleurs, le percentile 10 dépend de la population considérée [38] : un enfant de 1 500 g peut être au-dessus du percentile 10 dans une série et au-dessous dans une autre. Au contraire, le nombre de semaines de gestation n'est pas influencé par le poids moyen. De même, un enfant peut être considéré comme ayant un petit poids de naissance simplement parce qu'il est génétiquement déterminé pour être de petit poids, alors qu'il a atteint sa croissance complète. Plusieurs auteurs estiment donc préférable de considérer l'écart par rapport au potentiel de croissance génétique. Ainsi, une équipe norvégienne [39] a travaillé sur un poids de naissance plus faible que celui attendu, l'attendu étant déterminé à partir des poids de naissance de la mère et des frères et sœurs. Il reste que l'utilisation du percentile 10, communément admise, facilite la comparaison entre différentes études.

Par ailleurs, le meilleur prédicteur de la mortalité périnatale dans une population n'est pas la proportion de nouveau-nés ayant un petit poids de naissance, mais la proportion de nouveau-nés dont le poids de naissance se situe en dehors de la distribution gaussienne des poids de naissance, ces résidus statistiques étant essentiellement représentés par les prématurés [40]. La prématurité est l'un des principaux contributeurs de la mortalité néonatale et infantile, et de la morbidité au cours de la vie. Elle représente 5 à 10 % de l'ensemble des naissances dans les pays développés, et son taux tend à s'accroître aux États-Unis, au Canada et en France, sans doute parce qu'un plus grand nombre de grossesses difficiles arrivent à terme [41, 42]. Les enfants nés entre 32 et 36 semaines de grossesse, soit la majorité des prématurés, ont 3 à 15 fois plus de risque de mourir durant leur première année de vie que ceux nés à terme, et le coût économique des survivants s'avère très élevé [41].

Les divergences entre les études proviennent également des méthodes utilisées pour estimer les concentrations en polluants. En effet la plupart des auteurs utilisent des stations de mesure de la pollution, mais leur choix repose sur des critères différents par rapport au domicile de la mère. Quelques-uns utilisent également des mesures individuelles (capteurs personnels) ou semi-individuelles. Les résultats de ces études diffèrent selon la proximité de la mère par rapport au capteur, ce qui

souligne l'intérêt de connaître avec précision l'hétérogénéité locale des concentrations en polluants.

Quelle que soit la méthode utilisée, il n'y a généralement pas d'interrogatoire spécifique, les facteurs de confusion ne sont pas toujours tous pris en compte, en particulier le tabagisme (mesure semi-individuelle), et la mesure de l'exposition n'intègre pas les déménagements (qui concernent 10 à 20 % des couples), et rarement le budget espace-temps de la femme enceinte (dont le lieu de travail peut avoir une pollution différente du domicile). L'adresse considérée étant généralement l'adresse au moment de la naissance, les biais de mesure sur l'exposition sont susceptibles d'être plus importants pour le début de la grossesse que pour la fin, d'autant que la mère se déplace alors moins et reste davantage à la maison : ces biais pourraient expliquer l'absence de concordance entre différentes études, pour les fenêtres d'exposition les plus sensibles. L'avantage est cependant de permettre l'inclusion d'un grand nombre de sujets. Il serait malgré tout intéressant de comparer les résultats d'une mesure individuelle de l'exposition (définie à l'aide de dosimètres portés pendant quelques jours par la femme enceinte, et intégrant l'ensemble des lieux et des situations d'exposition [43]) et ceux d'une estimation semi-individuelle au domicile, déterminée chaque jour de la grossesse à partir des stations de fond. En 2010, Chen *et al.* [44] ont étudié ce biais de classification de l'exposition à la pollution en fonction de la mobilité de la mère au cours de la grossesse. Ils ont comparé l'exposition à l'adresse donnée par le certificat de naissance à l'exposition réelle tenant compte des changements d'adresse, et ce pour 1 324 femmes de la ville de New York. En effet, 13 % d'entre elles avaient déménagé une fois au cours de leur grossesse et 3,5 % au moins deux fois. Les déménagements concernaient différentes périodes de la grossesse, dont près de 3 % entre la troisième et la huitième semaine après la conception, période jugée la plus critique. Les niveaux de pollution ont été jugés comparables entre l'exposition au domicile de naissance et l'exposition réelle, mais cela était dû au fait que les femmes déménageaient la plupart du temps dans la même région d'exposition. Ces résultats ne pourraient pas forcément être appliqués à des populations plus mobiles.

En ce qui concerne les méthodes utilisées pour mettre en relation données sanitaires et données environnementales, il existe une grande disparité dans la taille des échantillons, dans le nombre d'années (parfois réduit à une seule) et dans le choix de la fenêtre d'exposition. Certains auteurs s'en tiennent à un trimestre particulier de la grossesse, d'autres considèrent tous les trimestres, ou descendent au pas de temps mensuel. Le choix de la fenêtre d'exposition est décisif, car le fœtus est plus sensible aux toxiques de l'environnement durant certaines périodes critiques de son développement, au cours desquelles la prolifération cellulaire ou les capacités de changements métaboliques sont plus importantes

[15, 45]. Il est difficile de définir des fenêtres, car différents polluants peuvent agir à différents stades de la grossesse, et leur mélange évolue dans le temps comme dans l'espace. La plupart des études sur le retard de croissance utilisent des fenêtres trimestrielles, mais des fenêtres plus fines, telles que le mois, seraient sans doute plus intéressantes. Par ailleurs, la fenêtre temporelle est définie de plusieurs manières, qui n'ont pas la même signification : six semaines avant une naissance à 34 semaines ne représentent pas la même chose que six semaines avant une naissance à 41 semaines, car dans le premier cas le fœtus est exposé à un stade plus précoce de son développement, où il est sans doute plus fragile. La fenêtre peut également être définie par une exposition moyenne sur une période gestationnelle (par exemple de 29 à 34 semaines de gestation) : une étude cas-témoins appariée est alors utilisée, la fenêtre étant la même pour les cas et les témoins, ce qui permet de comparer des stades identiques de la grossesse. Il est aussi possible d'utiliser un modèle de survie avec une variable dépendante du temps. Enfin, pour les avortements spontanés et les mort-nés, sujets non abordés ici, il est recommandé de considérer la pollution au moment de l'accouchement.

Djemek *et al.* [21, 22] et Liu *et al.* [6] suggèrent que le premier mois de la grossesse est la période la plus sensible aux effets de la pollution atmosphérique. Cela est cohérent avec l'hypothèse que le retard de croissance intra-utérin est déclenché par une réaction anormale entre le trophoblaste et les tissus utérins durant les premières semaines de la grossesse. Le flux sanguin entre l'utérus et le placenta est en effet réduit en cas de retard de croissance, ce qui pourrait être dû à une placentation défectueuse, lors de l'établissement de rapports vasculaires entre l'œuf fécondé et l'endomètre, entre les dixième et quatorzième jours suivant la fécondation. Plusieurs études ont ainsi montré, en cas de retard de croissance, la présence d'anomalies morphologiques au niveau des artères utérines spiralées, qui jouent un rôle clé dans la fonction placentaire [46].

Les facteurs de confusion pris en compte sont très divers d'une étude à l'autre. Ils peuvent être biologiques (âge de la mère, avortement spontané et provoqué, parité, taille de la mère, poids pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel, intervalle avec la naissance précédente, antécédents de naissances prématurées ou de petits poids, régime alimentaire de la mère, diabète gestationnel), sociaux (niveau d'éducation des parents, alcoolisme paternel ou maternel, tabagisme de la mère avant la conception, tabagisme passif, tabagisme du père, activité du père et de la mère [emploi/sans-emploi], suivi prénatal), ethniques ou environnementaux (saison, qui peut influencer la pollution, les conditions météorologiques et le régime alimentaire de la mère, jour de la semaine, température, humidité, zone de résidence, altitude).

L'analyse des effets de la pollution sur la croissance intra-utérine est souvent ajustée sur la durée de la

grossesse. Mais, si la prématurité est elle-même influencée par la pollution de l'air, il n'est pas forcément pertinent de considérer la durée de la gestation comme un facteur de confusion [43]. L'utilisation de séries temporelles permet de s'affranchir des facteurs de risque individuels, connus ou inconnus et souvent difficiles à prendre en compte [37, 47].

Les critères d'exclusion sont très variables d'une étude à l'autre : naissances multiples, anomalies chromosomiques, malformations congénitales, mort-nés, prématurés (pour les études sur le retard de croissance intra-utérin), femmes non européennes (pour éviter les différences ethniques et culturelles). Ces exclusions sont justifiées par le fait que les facteurs considérés pèsent sur l'issue de la grossesse d'un poids plus lourd que la pollution ou les conditions météorologiques.

La majorité des études ont mis en évidence un lien entre certains polluants de l'air et l'issue de la grossesse. Concernant le poids de naissance, les plus régulièrement incriminés sont les polluants liés à l'industrie ou aux chauffages domestiques (SO_2 , particules en suspension, matière organique, fumées noires), mais le CO , les PM_{10} , l'ozone et le NO_2 , davantage liés à la circulation automobile, ont parfois aussi été mis en cause, même si les résultats ont rarement été significatifs. Le tabagisme a également été retrouvé comme facteur de risque.

Il est cependant difficile d'établir un lien avec un mécanisme biologique, dans la mesure où l'effet rapporté pour un polluant peut fort bien être dû à un autre polluant non mesuré, mais dont le niveau est corrélé à celui qui est considéré. C'est probablement le cas pour les PM_{10} , corrélées avec les $\text{PM}_{2.5}$ qui, par leur faible diamètre, pénètrent plus profondément dans les poumons et augmentent la viscosité plasmatique, limitant les échanges sanguins materno-placentaires et pouvant ainsi ralentir la croissance intra-utérine. Les HAP et leurs métabolites, véhiculés par les particules fines, pourraient aussi influencer le poids de naissance via des mécanismes de mutagénicité au niveau de l'ADN fœtal. On sait en outre que certains polluants ou leurs métabolites peuvent passer des alvéoles pulmonaires aux capillaires sanguins, puis franchir la barrière hémato-placentaire. Le CO , par exemple, forme dans le sang maternel le complexe carboxyhémoglobine, qui limite la quantité d'oxygène complexé avec l'hémoglobine et que l'on retrouve dans le sang fœtal. L'oxygénation du fœtus et sa croissance pourraient ainsi être altérées. La pollution atmosphérique peut accroître le risque de naissance prématurée par un changement de la viscosité du sang à la fin de la grossesse, en lien avec l'inflammation provoquée par l'exposition à court terme aux PM_{10} et au SO_2 [37]. Cette inflammation, associée à une mauvaise irrigation placentaire, explique peut-être l'effet aigu de la pollution atmosphérique sur les naissances prématurées. À plus long terme (six semaines),

l'exposition aux polluants est susceptible d'altérer les fonctions d'immunité, accroissant la susceptibilité aux infections [37].

Les particules ultrafines ($\text{PM}_{2.5}$) permettent probablement une bonne estimation d'un ensemble complexe d'agents toxiques présents dans l'environnement, et incluant les HAP, qui pourraient affecter la croissance fœtale en agissant sur l'ADN du fœtus [22]. Des observations ont en effet montré que les adduits à l'ADN (morceaux d'ADN liés de façon covalente à une espèce chimique) sont plus fréquents dans les régions très polluées et les altérations de la croissance fœtale ont été associées à des adduits à l'ADN liés aux HAP. Une étude, excluant la prématurité, sur l'issue de la grossesse des femmes enceintes au moment de la catastrophe du *World Trade Center*, le 11 septembre 2001 [48], a montré que l'exposition à différents niveaux de HAP (déterminée par la présence d'adduits à l'ADN liés à des HAP dans le sang du cordon) était liée à une diminution de 8 % du poids à la naissance et à une diminution de 3 % du périmètre crânien, du moins chez les femmes également exposées au tabagisme passif (ce dernier n'étant pas lié à lui seul à un problème de croissance fœtale).

Conclusion

Malgré les différences constatées d'une étude à l'autre, qui peuvent être dues à des conditions géographiques, socioculturelles, climatiques et environnementales différentes, ainsi qu'aux approches utilisées (méthodes d'estimation de l'exposition aux polluants, cohortes plus ou moins grandes, approche en séries temporelles, choix de la fenêtre d'exposition, etc.), l'influence de certains polluants sur les issues de la grossesse se retrouve dans une large majorité des études. La diversité des approches rend toute synthèse difficile ; les recherches devront être poursuivies, et adaptées à chaque fois au contexte local. Elles permettront de mieux connaître les relations causales entre facteurs environnementaux et issues de la grossesse, et peut-être d'établir des relations dose-réponse pour des polluants individuels ou en mélange [49].

Le sujet est d'importance, car une meilleure compréhension de l'influence des polluants, et des conditions météorologiques qui leur sont souvent associées, pourrait, par une prévention plus efficace et mieux ciblée, contribuer à réduire le nombre des naissances prématurées et des problèmes de développement fœtal. ■

Remerciements et autres mentions

Financement : aucun ; **conflits d'intérêts** : aucun.

Références

1. Cordier S, Ayotte P, De Wals P, et al. Reproduction. In : Guérin M, Gosselin P, Cordier S, Viau C, Quénel P, Dewailly E, eds. *Environnement et santé publique. Fondements et pratiques*. Saint-Hyacinthe, Québec : Edisem, 2003.
2. Williams L, Spence A, Tideman SC. Implications of the observed effects of air pollution on birth weight. *Soc Biol* 1977 ; 24 : 1-9.
3. Salam MT, Millstein J, Li YF, Lurmann FW, Margolis HG, Gilliland FD. Birth outcomes and prenatal exposure to ozone, carbon monoxide, and particulate matter : results from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 1638-44.
4. Maisonet M, Bush TJ, Correa A, Jaakkola JK. Relation between ambient air pollution and low birth weight in the northeastern United States. *Environ Health Perspect* 2001 ; 109 : 351-6.
5. Parker JD, Woodruff TJ, Basu R, Schoendorf KC. Air pollution and birth weight among term infants in California. *Pediatrics* 2005 ; 115 : 121-8.
6. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver. *Canada Environ Health Perspect* 2003 ; 111 : 1773-8.
7. Bobak M, Richards M, Wadsworth M. Air pollution and birth weight in Britain in 1946. *Epidemiology* 2001 ; 12 : 358-9.
8. Slama R, Morgenstern V, Cyrus J, et al. Traffic-related atmospheric pollutants levels during pregnancy and offspring's term birth weight : a study relying on a land-use regression exposure model. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 1283-92.
9. Lin MC, Yu HS, Tsai SS, et al. Adverse pregnancy outcome in a petrochemical polluted area in Taiwan. *J Toxicol Environ Health* 2001 ; 63 : 565-74.
10. Seo JH, Ha EH, Kim OJ, et al. Environmental health surveillance of low birth weight in Seoul using air monitoring and birth data. *J Prev Med Public Health* 2007 ; 40 : 363-70.
11. Hansen CA, Barnett AG, Pritchard G. The effect of ambient air pollution during early pregnancy on fetal ultrasonic measurements during mid-pregnancy. *Environ Health Perspect* 2008 ; 116 : 362-9.
12. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Particulate air pollution and fetal health. A systematic review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* 2004 ; 15 : 36-45.
13. Maisonet M, Correa A, Misra D, Jaakkola JJK. A review of the literature on the effects of ambient air pollution on fetal growth. *Environ Res* 2004 ; 95 : 106-15.
14. Valero de Bernabe J, Soriano T, Albaladejo R, et al. Risk factors for low birth weight : a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 ; 116 : 3-15.
15. Sram RJ, Binkova B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes : a review of the literature. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 375-82.
16. Ritz B, Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes : methodologic issues in an emerging field. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008 ; 102 : 182-90.
17. Wang X, Ding H, Ryan L, Xu X. Association between air pollution and low birth weight : a community-based study. *Environ Health Perspect* 1997 ; 105 : 514-20.
18. Brauer M, Lencar C, Tamburic L, Koehoorn M, Demers P, Karr C. Cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environ Health Perspect* 2008 ; 116 : 680-6.
19. Bobak M. Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity. *Environ Health Perspect* 2000 ; 108 : 173-6.
20. Dejmek J, Selevan SG, Beneš I, Solansky I, Šrám RJ. Fetal growth and parental exposure to particulate matter during gestation. *Environ Health Perspect* 1999 ; 107 : 475-80.
21. Dejmek J, Solansky I, Beneš I, Leniček J, Šrám RJ. The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and fine particles on pregnancy outcome. *Environ Health Perspect* 2000 ; 108 : 1159-64.
22. Jedrychowski W, Bendkowska, Flak E, et al. Estimated risk for altered fetal growth resulting from exposure to fine particles during pregnancy : an epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environ Health Perspect* 2004 ; 112 : 1398-402.
23. Slama R, Sinno-Tellier S, Thiebaugeorges O, et al. Relation between atmospheric pollutants and head circumference *in utero* and at birth : a cohort study relying on ultrasound imaging during pregnancy. *Epidemiology* 2006 ; 17 : S129.
24. Alderman BW, Baron AE, Savitz DA. Maternal exposure to neighborhood carbon monoxide and risk of low infant birth weight. *Public Health Rep* 1987 ; 102 : 410-4.
25. Landgren O. Environmental pollution and delivery outcome in Southern Sweden : a study with central registries. *Acta Paediatr* 1996 ; 85 : 1361-4.
26. Rogers JF, Thompson SJ, Addy CL, McKeown RE, Cowen DJ, Decoufle P. Association of very low birth weight with exposures to environmental sulfur dioxide and total suspended particulates. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151 : 602-13.
27. Rogers JF, Dunlop AL. Air pollution and very low birth weight infants : a target population? *Pediatrics* 2006 ; 118 : 156-64.
28. Vassilev ZP, Robson MG, Klotz JB. Outdoor exposure to airborne polycyclic organic matter and adverse reproductive outcomes : a pilot study. *Am J Ind Med* 2001 ; 40 : 255-62.
29. Slama R, Bohet A, Sinno-Tellier S, et al. Influence de la pollution de l'air sur le poids de naissance dans la cohorte EDEN : apport des Systèmes d'Information Géographique en épidémiologie environnementale. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006 ; 54 : 69.
30. Bell ML, Ebisu K, Belanger K. The relationship between air pollution and low birth weight : effects by mother's age, infant sex, co-pollutants, and pre-term births. *Environ Res Lett* 2008 ; 3 : 1-7.
31. Ballester F, Estarlich M, Iñiguez C, et al. Air pollution exposure during pregnancy and reduced birth size : a prospective birth cohort study in Valencia, Spain. *Environmental Health* 2010 ; 9 : 6. [Available on <http://www.ehjournal.net/content/9/1/6>].
32. Wilhelm M, Ritz B. Local variations in CO and particulate air pollution and adverse birth outcomes in Los Angeles county, California. *USA Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 1212-21.
33. Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, et al. A summary of recent findings on birth outcomes and developmental effects of prenatal ETS, PAH, and pesticide exposures. *Neurotoxicology* 2005 ; 26 : 573-87.
34. Xu X, Ding H, Wang X. Acute effects of total suspended particles and sulfur dioxides on preterm delivery : a community-based cohort study. *Arch Environ Health* 1995 ; 50 : 407-15.
35. Ritz B, Yu F, Chapa G, Fruin S. Effect of air pollution on preterm birth among children born in southern California between 1989 and 1993. *Epidemiology* 2000 ; 11 : 502-11.

36. Lin MC, Chiu HF, Yu HS, Tsai SS. Increased risk of preterm delivery in area with air pollution from a petroleum refinery plant in Taiwan. *J Toxicol Environ Health* 2001 ; 64 : 637-44.
37. Sagiv SK, Mendola P, Loomis D, et al. A time series analysis of air pollution and preterm birth in Pennsylvania, 1997-2001. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 602-6.
38. Lee SJ, Steer PJ, Filippi V. Seasonal patterns and preterm birth : a systematic review of the literature and an analysis in a London-based cohort. *BJOG* 2006 ; 113 : 1280-8.
39. Olsen J, Basso O. Reproductive epidemiology. In : Ahrens W, Pigeot I. *Handbook of Epidemiology*. Berlin : Springer, 2005.
40. Skjaerven R, Gjessing HK, Bakkevig LS. Birth weight by gestational age in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 ; 79 : 440-9.
41. Wilcox AJ. On the importance - and the unimportance - of birth weight. *Int J Epidemiol* 2001 ; 30 : 1233-41.
42. Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Breart G. Enquête nationale périnatale 2003. Situation en 2003 et évolution depuis 1998. Paris : Inserm, 2005. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat03/enquete.pdf>.
43. Slama R. Les polluants de l'air influencent-ils la reproduction humaine ? *Extrapol* 2006 ; 28 : 3-8.
44. Chen L, Bell EM, Caton AR, Druschel CM, Lin S. Residential mobility during pregnancy and the potential for ambient air pollution exposure misclassification. *Environmental Research* 2010 ; 110 : 162-8.
45. Slama R, Darrow L, Parker J, et al. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect* 2008 ; 116 : 791-8.
46. Lyall F. Development of the utero-placental circulation: the role of carbon monoxide and nitric oxide in trophoblast invasion and spiral artery transformation. *Microsc Res Tech* 2003 ; 60 : 402-11.
47. Chardon B, Lozano P. Étude des liens entre les niveaux de pollution atmosphérique et le nombre de naissances prématurées par une analyse de séries temporelles, en Pennsylvanie, 1997-2001, analyse commentée. *Extrapol* 2006 ; 28 : 22-4.
48. Perera FP, Tang D, Rauh V, et al. Relationships among Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-DNA adducts, proximity to the World Trade Center, and effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 1062-7.
49. Veras MM, Caldini EG, Dolnikoff M, Saldiva PH. Air pollution and effects on reproductive-system functions globally with particular emphasis on the Brazilian population. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2010 ; 13 : 1-15.

Toppan Best-set Premedia Limited	
Journal Code: PPE	Proofreader: Mony
Article No: PPE12196	Delivery date: 18 May 2015
Page Extent: 10	

doi: 10.1111/ppe.12196

Are Meteorological Conditions within the First Trimester of Pregnancy Associated with the Risk of Severe Pre-Eclampsia?

Thi-Chien Tran,^a Ariane Boumendil,^a Laurence Bussières,^c Elodie Lebreton,^d Jacques Ropers,^b Patrick Rozenberg,^c Philippe Aegerter^a

^aUPRES EA 2506 (Santé-Environnement Vieillessement), UFR Sciences de la Santé Paris Île-de-France Ouest, Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines

^bUnité de Recherche Clinique Hôpital Universitaire Paris Île-de-France Ouest, Boulogne-Billancourt

^cDépartement Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Poissy-Saint-Germain, Poissy

^dRéseau Périnatal de l'Agence Régionale de Santé Île-de-France (Périnat-ARS-IDF), Paris, France

Abstract

Background: Severe pre-eclampsia (SPE) is the second cause of maternal death in developed countries. The literature suggests different risk factors for early- and late-onset pre-eclampsia. SPE is usually related to the early-onset type. Pre-eclampsia rate exhibits seasonal variation. However, the weather-SPE association is still unknown. We examined the associations between maternal exposure to meteorological parameters after conception and SPE.

Methods: From 2008 to 2011, all deliveries of women living in the Yvelines area, France, have been prospectively registered. Meteorological measurements from weather stations scattered inside Yvelines were averaged on two exposure windows: early-pregnancy (30 days after conception) and first-trimester (90 days after conception). The relationship between SPE and season of conception was also examined. Hierarchical complementary log-log regression models were used to estimate the weather-SPE association.

Results: SPE was diagnosed in 526 (0.8%) out of 63 633 singleton pregnancies. Increasing temperature or sunshine across both windows was associated with increased SPE risk. Early-pregnancy minimum temperature showed the strongest effect with adjusted odds ratio (OR) per 1 degree Celsius: 1.03 [95% confidence interval (CI) 1.01, 1.04]. The risk of SPE was higher when conception was in summer as compared to winter (OR 1.53, 95% CI 1.27, 1.85). Effect estimates showed only small variations in sensitivity analyses.

Conclusions: Our findings of a weather impact during early pregnancy on SPE may provide a new clue for understanding the causes of pre-eclampsia. Further investigation into the biologic mechanisms for this finding is required.

Keywords: environment, weather, meteorological, pre-eclampsia, pregnancy.

Pre-eclampsia is a pregnancy disorder diagnosed by the onset of hypertension and a proteinuria starting from 20 weeks of gestation onward, affecting 3–10% of pregnancies. It can lead to serious adverse maternal and perinatal outcomes and is only cured by delivery.^{1–3} Early-onset pre-eclampsia (diagnosis before 34 weeks) and late-onset pre-eclampsia are considered to be different disease entities with different risk factors and prognosis.⁴ Most cases of severe

pre-eclampsia (SPE) derive from the progression of early-onset pre-eclampsia.^{4–6}

SPE occurs in up to 0.9% of pregnancies in Europe² and 1.4% in the United States.⁷ The rates of SPE have been increasing over the last decades (from 0.3% in 1980 to 1.4% in 2010).⁷ SPE is now the second cause of maternal death in developed countries.²

Since pre-eclampsia is caused by shallow implantation of the placenta during early pregnancy^{1,3,8} and post-conception exposures may adversely affect placental development,^{6,8–10} we focused on exposure to risk factors up to 90 days after conception. It is plausible that exposure to weather conditions during pregnancy may influence the occurrence of pre-eclampsia. Results obtained in non-tropical settings found higher risks of pre-eclampsia in winter or spring of delivery

Correspondence:

Philippe Aegerter, UPRES EA 2506 (Santé-Environnement-Vieillessement), UFR Sciences de la Santé Paris Île-de-France Ouest, Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines, 9, avenue Charles de Gaulle, Boulogne-Billancourt 92100, France. E-mail: philippe.aegerter@apr.aphp.fr

© 2015 John Wiley & Sons Ltd
Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2015, ••, •••••

(and equivalently with conception in summer), with suggestions that exposure to cold temperature or high humidity in these seasons increase cerebral vasospasm and seizures that are clinical manifestations of pre-eclampsia.^{11–13}

Studies in non-tropical and as well as in tropical settings showed highest risks with conception in summer, leading to the hypothesis that exposure to hot temperature may lead to increase of frequency of urinary tract infections (UTIs), heart rate, shock index, and rates of hypertension and plasma expansion after the prolonged plasma volume constriction of winter, which are all known risk factors of pre-eclampsia.^{1,6,8,10,14–16} The findings were in agreement with the pathogenesis of pre-eclampsia since studies have shown that hypertension, plasma volume changes, vitamin D deficiency, increased resting sympathetic activity, or UTIs are already present before and early in pregnancy, in women who will later develop pre-eclampsia.^{6,8–10,14}

Nonetheless previous publications have shown that seasonal variation or solar radiation were differently associated with early-onset or late-onset pre-eclampsia, eclampsia, and maternal hypertensive disorder.^{6,8,12,14} However, evidence of an association between weather factors and SPE is still lacking. Taking into account the clinical differences between mild and SPE, we restricted the study to women with a discharge diagnosis of SPE.

The objectives of this study were to assess whether solar energy, solar duration, or temperatures after conception influences the occurrence of SPE, and which of these factors shows the strongest effect. We also examined the seasonal influence on the occurrence of SPE.

Methods

The study was performed in the Yvelines area (at latitude 48°2N), west of the Paris region, France. Yvelines is administratively divided into 261 municipalities. The population totals 1.5 million inhabitants mostly concentrated in the urbanised northeast edge of the area, near the Paris capital. Only 0.8% of Yvelines inhabitants work outside the Paris region.

Study participants

From 2008 to 2011, over 19 000 deliveries per year occurring after 20 weeks of gestation among women

living in Yvelines area have been prospectively registered in the Maternité en Yvelines et Périnatalité Active (MYPA, a member of the Regional Agency for Prenatal and Neonatal Health in Île-de-France; www.perinat-ars-idf.org) network registry. The MYPA collects maternal, obstetrical, and neonatal data, and information on maternity ward using standard forms completed during pregnancy within the first week after delivery. Over 99% of all deliveries are recorded in the database.¹⁷ MYPA was approved by the French computer watchdog authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

For each pregnancy, we estimated the date of conception from the date of delivery and gestational age (in week) estimated by ultrasound scan. We used the following definitions for adverse birth outcomes: very preterm as a delivery before 34 weeks, very low birthweight (VLBW) as a birthweight ≤ 1500 g, and small for gestational age (SGA) as sex-specific birthweight < 10 th percentile of gestational age in the MYPA database.¹⁸

Because multiple pregnancies are well known as serious risk factor of pre-eclampsia,^{1,5,8,14} we restricted our study to singleton pregnancies. In France, only 1% of pregnancies are delivered after 41 weeks (post-term) and interruption of the pregnancy should be considered before 37 weeks for SPE.^{3,19} In order to study SPE in a population representative of the population at large, we excluded post-term pregnancies. We also excluded all deliveries conceived before August 2007 or after March 2011 to avoid respectively under- or over-representation of preterm at the beginning or at the end of the study period.²⁰ Finally, we excluded all observations with missing maternal age, maternal residence, or parity (Figure 1).

Outcome

The outcome was SPE, treated as a binary variable in the statistical analyses. The reference group included women without SPE. Since the timing of pre-eclampsia onset was unavailable, we used very preterm as a proxy for early-onset pre-eclampsia.^{4,21} SPE is defined as the presence of one or more of the following conditions: a systolic blood pressure of at least 160 mmHg, or a diastolic blood pressure of at least 110 mmHg, a proteinuria higher than 5000 mg in 24 h, a multisystem disorder, or maternal cerebral symptoms (seizures, stroke).²²

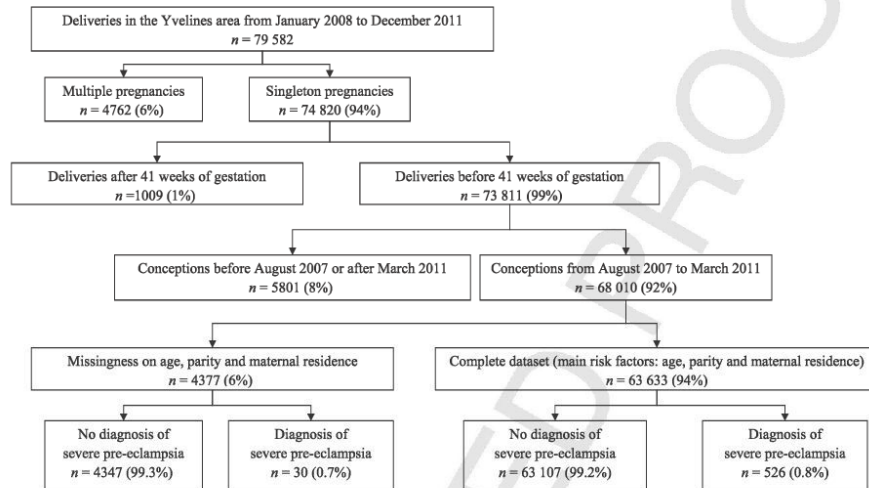


Figure 1. Flow chart of participants.

Meteorological exposures

Daily meteorological data were provided by the French Meteorological Agency. Outdoor minimum temperature (T_{\min} , °C) and maximum temperature (T_{\max} , °C) were measured at eight weather stations based in the Yvelines area (four of them located in rural areas). Solar duration (hours) and solar radiation (megajoules per square meter, MJ/m²) were measured at two stations (one rural area, one urban area).

As daily measures across all meteorological stations were strongly correlated (Spearman correlation coefficients, $r > 0.9$), without any statistically significant difference between stations, each daily meteorological parameter was averaged over the whole area.

Following Salomon and colleagues,²³ we considered that the true date of conception had a 95% probability to be included in a time interval of 5 days surrounding the estimated date of conception. Thus, exposure for any meteorological parameter on a given day of conception was estimated as the Gaussian weighted mean on 11 days (starting from 5 days before the estimated date of conception to 5 days after).

We defined a priori two exposure windows: early-pregnancy, defined as a 30-day window following the

date of conception and first-trimester of pregnancy defined as a 90-day window following the date of conception. For each meteorological parameter, daily weighted means measurements were averaged over these two exposure windows. The season was defined as spring (March through May), summer (June through August), autumn (September through November) or winter (December through February).

Covariates and definitions

Covariates were selected based on a priori knowledge.^{1,3,6,8,9,21} Maternal factors such as maternal age (≤ 20 , 21 to 34 or ≥ 35 years old), single-mother, tobacco and alcohol consumption during pregnancy, nulliparous, previous preterm or caesarean section, and diabetic pregnancy were obtained from MYPA registry.

Maternal municipality-level factors such as urbanisation level (< 1000 inhabitants/km² as rural, 1000 to 5000 as sub-urban, and ≥ 5000 as urban), proportion of households with single-parent families, unemployment rate, proportion of inhabitants with blue-collar worker (defined as work involving manual labour), proportion of inhabitants working outside of

Yvelines, median income tax per household, and proportion of green space were obtained from Institut National de la Statistique et des études Économiques of France.

Statistical analysis

We used unadjusted generalised additive models (GAMs) to assess the non-linearity of the relationship between exposures and SPE. As SPE is a rare phenomenon, we used hierarchical (mixed) complementary log-log link regression model²⁴ to assess the weather-SPE associations, taking into account mother-level and municipality-level factors and controlling for the correlation of outcome among women living within the same municipality. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were the effect measures. First, we used unadjusted hierarchical complementary log-log link to describe the participant characteristics or exposures in relation with SPE. Second, only covariates with a *P*-value <0.2 were introduced in a multivariable hierarchical complementary log-log regression model and remained in the model if the associated Wald *P*-value was <0.05 (stepwise descending procedure).

Third, exposure measurements were standardised to compare weather impacts. We used the Bayesian Information Criterion (BIC) obtained from models adjusting on covariates selected in the second step and separately on each standardised meteorological parameter to select the best model and identify the Most Influencing Meteorological Parameter (MIMP) on the risk of SPE. Parameter estimates were associated with a change by one standard deviation (SD) of the exposure measurement. Finally, we detailed results obtained from models adjusted on risk factors and the MIMP. We used the original scaling of the meteorological parameter in order to provide estimates meaningful for clinical practice. We also examined the seasonal influence on the occurrence of SPE to compare our findings with published results in different settings.

Sensitivity analyses

Sensitivity analyses were performed by hierarchical complementary log-log models adjusted on the same covariates and the MIMP. To assess if the weather-SPE association remained after exclusion of early-onset SPE,^{1,3,4,6} we excluded very preterm cases. With regard to possible errors in ascribing individual exposures,

we successively excluded (i) pregnancies conceived in July and in August, since there is substantial probability of spending summer holidays outside the area; (ii) pregnant women living in municipalities with a high proportion of inhabitants working outside of Yvelines (above median, highest quartile, respectively), postulating that individual exposures may occur outside of Yvelines, thus being inadequately estimated; and (iii) pregnant women living in rural municipalities.

In order to control for the seasonality of unmeasured factors that lie in the anticipated weather-SPE association, we performed subgroup analyses according to season of conception. To confirm linear relationship between the MIMP and SPE, we divided the MIMP into quartiles to verify if risks of SEP were progressively higher according to its higher quartiles compared to the first quartile.

Statistical analyses were performed using the GENMOD procedure in SAS (SAS Institute, Inc. version 9.3, Cary, NC) and *gam* functions of the *mgcv* package, version 1.7-27; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria in R language version 2.14.

Results

Characteristics of study participants

Among 79 582 deliveries registered from January 2008 to December 2011, we included 63 633 singleton pregnancies conceived from August 2007 to March 2011. SPE was diagnosed in 526 (0.8%) pregnancies (Figure 1), 384 (0.6%) cases among 62 738 pregnancies delivered after 34 weeks and 142 (16%) cases among 895 pregnancies delivered before 34 weeks.

We observed more adverse birth outcomes in the SPE group than in the reference group (Table 1). The distributions of maternal age, primiparity, history of preterm delivery, previous caesarean delivery, women with diabetes, and the households with single-parent families in the maternal municipality were different between the SPE group and others.

Characteristics of exposures

We noted that there was no extreme heat wave during the study in Yvelines (Table S1, Supplementary data). There were strong correlations between solar radiation and solar duration ($r = 0.85$); between solar radiation and T_{\min} or T_{\max} ($r = 0.75$, $r = 0.87$, respectively);

Table 1. Characteristics of participants [mean \pm SD or n (%)*] for the whole group and according to severe pre-eclampsia diagnosis

Variable	Reference ^b ($n = 63\ 107$)	Severe pre-eclampsia ($n = 526$)	OR ^c [95% CI]
<i>Pregnant women's and obstetrical characteristics</i>			
Age at delivery (years)			
≤20	1071 (1.7)	10 (1.9)	1.23 [0.62, 2.44]
21 to 35	45 054 (71.4)	341 (64.8)	1.00 [Reference]
≥35	16 982 (26.9)	175 (33.3)	1.36 [1.15, 1.61]
Blue-collar worker	24 329 (55.3)	239 (65.1)	1.51 [1.20, 1.89]
Single-mother	1133 (2.2)	9 (2.1)	0.98 [0.52, 1.83]
Alcohol during pregnancy	183 (0.4)	1 (0.2)	0.63 [0.09, 4.33]
Smoked during pregnancy	3019 (6.0)	25 (5.7)	0.95 [0.64, 1.42]
Previous preterm delivery	1662 (2.6)	49 (9.3)	3.80 [2.87, 5.02]
Previous caesarean delivery	5940 (9.4)	72 (13.7)	1.53 [1.23, 1.90]
Primiparity	26 271 (41.6)	304 (57.8)	1.92 [1.66, 2.23]
Diabetic pregnancy	2396 (3.8)	74 (14.1)	4.15 [3.24, 5.31]
<i>Fetus characteristics and adverse birth outcomes</i>			
Gestational age (weeks); mean \pm SD	39.1 \pm 1.8	35.6 \pm 3.8	0.73 [0.72, 0.75]
Gender of fetus (male)	32 275 (51.3)	251 (47.9)	0.87 [0.73, 1.04]
Very preterm (gestational age <34 weeks)	753 (1.2)	142 (27.0)	30.6 [25.1, 37.3]
Small-for-gestational-age	5984 (9.5)	112 (21.3)	2.58 [2.15, 3.10]
Very-low-birthweight	429 (0.7)	97 (18.5)	33.0 [26.5, 41.2]
Stillbirth	254 (0.4)	13 (2.5)	6.27 [3.86, 10.2]
<i>Municipality characteristics of pregnant women</i>			
Urbanisation level			
Rural	14 112 (22.4)	96 (18.3)	1.00 [Reference]
Sub-urban	41 848 (66.3)	372 (70.7)	1.31 [1.03, 1.66]
Urban	7147 (11.3)	58 (11.0)	1.19 [0.95, 1.50]
Green spaces (%)	16.1 \pm 19.6	16.7 \pm 19.6	1.00 [1.00, 1.01]
Household with single-parent families (%)	9.6 \pm 2.5	9.9 \pm 2.5	1.04 [1.00, 1.08]
Inhabitant working outside of Yvelines area (%)	44.1 \pm 2.4	44.0 \pm 2.4	0.99 [0.95, 1.03]
Inhabitant working outside of Paris region (%)	0.8 \pm 0.8	0.8 \pm 0.6	0.92 [0.81, 1.05]
Unemployed (%)	6.6 \pm 2.3	6.6 \pm 2.2	1.00 [0.96, 1.05]
Blue-collar worker (%)	31.2 \pm 9.1	31.4 \pm 8.7	1.00 [0.99, 1.01]
Median household income tax per year (€)	37 648 \pm 8419	37 525 \pm 7902	1.00 [1.00, 1.00]

*Per cent unless otherwise indicated.

^bReference group included women without severe pre-eclampsia.^cUnadjusted hierarchical complementary log-log model.

CI = confidence interval; OR = odds ratio; SD = standard deviation.

between T_{\min} and T_{\max} ($r = 0.96$). The GAMs did not show any non-linear relationship between meteorological data on the two windows and SPE. Unadjusted hierarchical complementary log-log models showed that SPE occurrence was associated with warmer or sunnier weather, notably in the first month following conception (Table 2).

Association between environmental factors and SPE

In an analysis adjusted for confounding factors shown in Table 1, the standardised meteorological param-

eters in early-pregnancy were associated with increased odds of SPE for solar duration (BIC 5829.7; for an increase by 1 SD, OR 1.10, 95% CI 1.00, 1.20), solar radiation (BIC 5827.3; OR 1.12, 95% CI 1.03, 1.22), T_{\min} (BIC 5825.7; OR 1.13, 95% CI 1.04, 1.22) and T_{\max} (BIC 5826.7; OR 1.12, 95% CI 1.03, 1.22). BIC value was the smallest for the model adjusted on early-pregnancy T_{\min} that also exhibited the strongest association with risk of SPE. A statistically significant effect of increasing T_{\min} on adjusted risk of SPE was found across both early-pregnancy and first-trimester exposure windows. Results of the multivariable model describing the association

Table 2. Effect of early-pregnancy and first-trimester of pregnancy solar duration, solar radiation, minimum temperature, and maximum temperature averages on the risk of severe pre-eclampsia

Meteorological parameter Mean (SD)	Reference ^a (n = 63 107)	Severe pre-eclampsia (n = 526)	OR ^b [95% CI]
Solar duration (hour)			
Early-pregnancy ^c	4.5 (2.1)	4.7 (2.2)	1.04 [1.00–1.09]
First-trimester of pregnancy ^d	4.5 (1.9)	4.7 (1.9)	1.04 [0.99–1.09]
Solar radiation (mJ/m²)			
Early-pregnancy	10.5 (6.2)	11.2 (6.4)	1.02 [1.00–1.03]
First-trimester of pregnancy	10.6 (5.7)	11.0 (5.7)	1.01 [0.99–1.03]
Minimum temperature (°C)			
Early-pregnancy	6.2 (4.8)	6.8 (5.0)	1.02 [1.01–1.04]
First-trimester of pregnancy	6.2 (4.2)	6.7 (4.3)	1.03 [1.01–1.05]
Maximum temperature (°C)			
Early-pregnancy	15.0 (7.0)	15.7 (7.3)	1.02 [1.00–1.03]
First-trimester of pregnancy	15.0 (6.3)	15.6 (6.4)	1.02 [1.00–1.03]

^aReference group included women without severe pre-eclampsia.^bUnadjusted hierarchical complementary log-log model.^cDaily weighted means measurements were averaged over 30 days after the date of conception.^dDaily weighted means measurements were averaged over 90 days after the date of conception.
CI = confidence interval; OR = odds ratio; SD = standard deviation.

between early-pregnancy T_{\min} (using original scaling) and risk of SPE are presented in Table 3.

In sensitivity analyses, the level of association between SPE and early-pregnancy T_{\min} only varied to a small extent according to very preterm or exposure conditions. Compared to the first quartile, risks of SPE were progressively higher according to higher quartiles of early-pregnancy T_{\min} (Table 4).

Table 3. Multivariable analysis of influence of early-pregnancy minimum temperature on the risk of severe pre-eclampsia

Variables	OR ^b [95% CI]
Maternal age (years)	
≤20	0.96 [0.48, 1.89]
21 to 35	1.00 [Reference]
≥35	1.62 [1.35, 1.93]
Previous preterm delivery	4.94 [3.63, 6.72]
Previous caesarean delivery	1.91 [1.49, 2.45]
Nulliparous	3.16 [2.66, 3.75]
Diabetic pregnancy	3.89 [3.00, 5.04]
Percentage of household with single-parent families in the maternal municipality (%)	1.04 [1.00, 1.09]
Early-pregnancy minimum temperature (°C)	1.03 [1.01, 1.04]

^aDaily weighted means measurement was averaged over 30 days after the date of conception.^bAdjusted hierarchical complementary log-log model.

CI = confidence interval; OR = odds ratio.

Figure 2 presents SPE rates and standardised meteorological parameters according to season of conception. After adjustment for the same set of confounders, the risk of SPE was higher when conception occurred in summer (OR 1.53, 95% CI 1.27, 1.85), spring (OR 1.26, 95% CI 1.00, 1.65), or autumn (OR 1.05, 95% CI 0.99, 1.33) compared to winter.

Comment

We report the relationship between increased outdoor temperatures or sunshine at beginning of pregnancy and an increased risk of SPE. The associations varied across exposures. Among studied meteorological parameters, minimum temperature was the most strongly associated exposure with SPE. The results were robust based on a series of sensitivity analyses, including considering early- and late-onset SPE, according to uncertainty in exposure to weather conditions or after subgroup analyses.

The meteorological parameters were measured at weather stations located inside the maternal residence. Considering exposure, the lack of precision inherent to estimating gestational age may have led to an underestimation of the true degree of correlation between monthly sunlight intensity and SPE rates, essentially in case of early and acute influences.

Table 4. Effect estimate of early-pregnancy^a minimum temperature on the risk of severe pre-eclampsia

Model	No. of pregnancies	No. of severe pre-eclampsia	No. of municipalities	OR ^b [95% CI]
<i>According to early-onset severe pre-eclampsia</i>				
Exclusion of pregnant women who delivered before 34 weeks (very preterm deliveries)	62 738	384	261	1.03 [1.01, 1.04]
<i>According to exposition</i>				
Exclusion of pregnancies conceived in July and August	53 102	402	259	1.02 [1.00, 1.04]
Exclusion of women living in rural municipality	49 425	430	53	1.03 [1.01, 1.05]
Exclusion of women living in municipalities with a high percentage of inhabitants working outside of the Yvelines area (highest quartile)	47 857	397	107	1.03 [1.01, 1.05]
Exclusion of women living in municipalities with high percentage of inhabitants working outside of the Yvelines area (above median)	30 079	259	42	1.03 [1.00, 1.05]
Pregnancies conceived in Spring	14 171	126	248	1.05 [1.00, 1.13]
Pregnancies conceived in Summer	14 953	155	256	1.06 [1.00, 1.05]
Pregnancies conceived in Autumn	17 369	126	251	1.00 [0.97, 1.03]
Pregnancies conceived in Winter	17 140	119	256	1.02 [0.93, 1.11]
<i>Verification of linear relationship between early-pregnancy minimum temperature and severe pre-eclampsia</i>				
Early-pregnancy minimum temperature divided into quartiles ^c				
First quartile, T _{min} ≤ 2.3 °C	15 934	114		[Reference]
Second quartile, T _{min} from 2.3 to 5.8 °C	15 883	120	261	1.00 [1.00, 1.03]
Third quartile T _{min} from 5.8 to 9.7 °C	15 907	130		1.02 [1.00, 1.03]
Fourth quartile T _{min} ≥ 9.7 °C	15 909	162		1.04 [1.02, 1.07]

^aDaily weighted means measurement was averaged over 30 days after the date of conception.^bHierarchical complementary log-log models adjusted on the same confounders (age of women, previous preterm delivery, previous caesarean delivery, primiparity, diabetic pregnancy, percentage of household with single-parent families in the maternal municipality) and daily weighted means minimum temperature averaged on 30 days after conception (°C) or on 'daily weighted means minimum temperature averaged on 30 days after conception divided into quartiles.

CI = confidence interval; OR = odds ratio.

Nevertheless effect sizes were roughly of the same magnitude when considering the first month and the first trimester windows. Analyses based on actual meteorological measurements, like ours, are more precise and specific than the season factor, which does not accurately reflect real exposure to weather, given the large variability in meteorological conditions within a same season and between 1 year and the next.

There are plausible biological hypotheses to support weather and pre-eclampsia associations. Higher rates of UTIs were observed during the summer months in Europe.¹⁶ Heart rate and shock index were positively associated with minimum outside temperature in summer.¹⁰ Increased heart rate and shock index may cause abnormal placental implantation and cardiovascular diseases, and UTIs are known risk factors of pre-eclampsia.^{1,6,15} Outdoor sunshine might also cause variation in maternal factors associated with pre-eclampsia.⁶

Our results are consistent with suggestions that pre-eclampsia is caused by exposure to risks factors occurring early during pregnancy.^{1,6,8-10} However, even though the BIC was smaller for the 30-day window than 90-day window, it was only slightly so, and the data do not allow to conclude that the risk is confined within the first 30 days following the date of conception. Further studies are required in order to identify the most vulnerable windows for SPE.

Consistently with previous studies,^{1,3,21} we found significantly older maternal age, higher rates of nulliparous mothers, previous preterm or caesarean delivery, diabetic pregnancy, SGA, stillbirth and very preterm in pregnancies with SPE. Our results must be considered in the light of studies conducted in non-tropical regions that generally found a higher rate of pre-eclampsia among deliveries in winter^{11,12,25} or an increased incidence of pre-eclampsia for pregnancies conceived in the warm season.^{6,8,9,14} Due to the length of year and the length of the pregnancy, there is a high

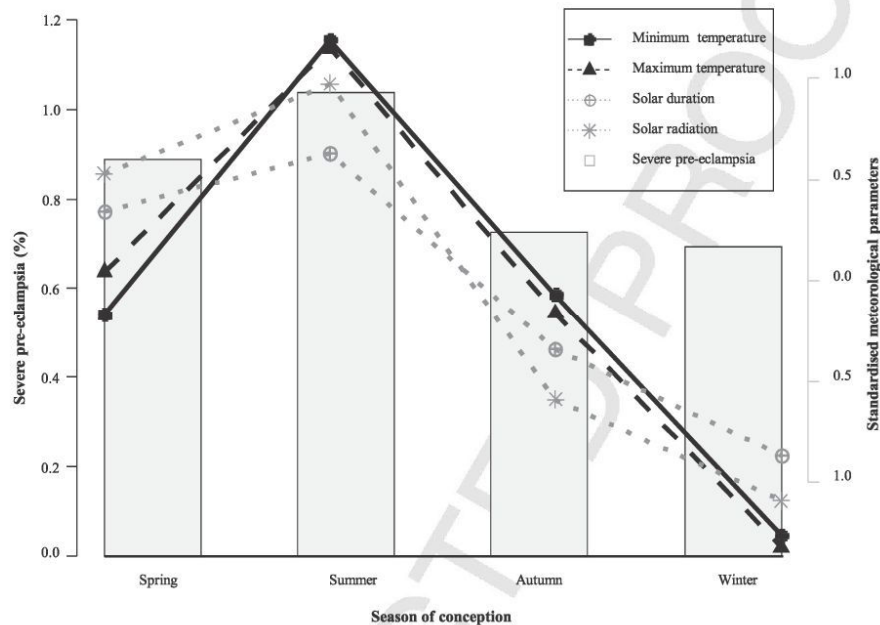


Figure 2. Severe pre-eclampsia rate and standardised solar duration, solar radiation, and minimum and maximum temperatures according to season of conception.

inverse correlation between weather conditions at conception and at delivery, which explains the consistency between higher incidence of pre-eclampsia with summer conception or with winter delivery.

Considering the period of conception, Phillips and colleagues⁸ described 142 (1.8%) pre-eclampsia cases among 7904 women of Vermont city (44.5°N), with the highest risk in summer. Rudra *et al.*¹⁴ analysed 79 298 singleton pregnancies in Washington State (45°, 49°N) of whom 8.4% were complicated by pre-eclampsia, with the highest prevalence in warm months. Algert *et al.*⁶ studied 424 732 pregnancies in New South Wales, Australia (the Southern Hemisphere), and reported that the mean monthly pre-eclampsia rates were higher in spring and summer. With 0.8% of SPE among pregnancies, the results of our study are similar to those found in Washington State (0.9%),¹⁴ in Denmark (0.9%)^{2,5}, and in Norway (0.7%).²⁶ It is important to note that the geographical

locations of these studies and the Yvelines share a temperate climate, being in mid-level latitudes where the four seasons are well identified with notable temperature variations.²⁷

Limitations of the data

This study has some limitations. Risk factors for pre-eclampsia, such as UTI,¹⁵ vitamin D deficiency,^{6,25} and pollution⁹ that vary by season, were not recorded in our database, nor did we have data on maternal race/ethnicity,²⁵ as it is not legally allowed by French law. However, we found the association between early-pregnancy T_{min} and SPE only varied to a small extent after subgroup analyses by timing of conception, so seasonality of those unmeasured factors may not bias the results. Moreover, results showed linear effect of early-pregnancy T_{min} on SPE. Regarding mild pre-eclampsia cases, although they were not identified

and thus included in the reference group, this should not undermine our findings since the weather-SPE associations could only have been stronger had these mild pre-eclampsia cases been identified and excluded.

Conflicting effect of maternal smoking and alcohol on pre-eclampsia risk have been reported in the literature.^{28,29} Maternal alcohol before or during pregnancy seem to have no effect on pre-eclampsia.³⁰ Some studies showed a protective effect of maternal smoking³¹ while others did not show any association.²⁹ Although smoking is associated with some socio-economic factors,^{31,32} our findings showed no association between SPE and municipality-level factor such as blue-collar worker, unemployment, or workplace. We found no effect for maternal alcohol or smoking during pregnancy on SPE.

Maternal workplace and time spent outdoor before and during pregnancy were not documented in our database. However, Yvelines is a relatively small area. No major differences between any meteorological stations were observed during the study. Sensitivity analyses excluding municipalities with high proportions of people working outside the area did not alter the observed associations. This may be related to the fact that over half of inhabitants of the Yvelines work within the area (55.9%), whereas only a small minority work outside of the Paris region (0.8%). Furthermore, Yvelines and other areas of the Paris region share the same climatic conditions.

Exposures during holidays may be more critical since summer is the period of highest temperature; highest exposure of body to solar radiation, and it is frequently associated with travelling away (to the seaside, for instance). In sensitivity analyses excluding pregnancies with conception during the two months of choice for summer vacation, we observed a lower risk of SPE but a significant relationship between temperature after conception and SPE.

SPE is the second cause of maternal mortality worldwide, and it is important to identify its mechanisms.

These findings suggest an impact of weather conditions during early pregnancy. However, the only evidence of an association with weather is insufficient to understand the pathogenesis of pre-eclampsia and the true chain of causal factors leading to its development. We believe that further investigations into the biological mechanism of our findings would be helpful to better understand the interactions between exposure

to weather conditions and pregnancy with regard to pre-eclampsia development, and ultimately help prevent the syndrome.

Acknowledgements

We thank our colleagues from the Regional Agency for prenatal and neonatal health in Île-de-France (<http://www.perinat-ars-idf.org>) for their participation in a workshop on MYPA registry construction.

The project was funded by the Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) Climat-Environnement-Société (<http://www.gisclimat.fr/>) and by the School of Public Health ED420 (<http://www.ed-sante-publique.u-psud.fr/>).

References

- 1 Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376:631–644.
- 2 Lykke JA, Langhoff-Roos J, Lockwood CJ, Triche EW, Paidas MJ. Mortality of mothers from cardiovascular and non-cardiovascular causes following pregnancy complications in first delivery: pregnancy complications and subsequent maternal mortality. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2010; 24:323–330.
- 3 Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J-M. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular Health and Risk Management* 2011; 7:467–474.
- 4 Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2009; 338:b2255.
- 5 Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olsen J. Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. *International Journal of Epidemiology* 2007; 36:412–419.
- 6 Algert CS, Roberts CL, Shand AW, Morris JM, Ford JB. Seasonal variation in pregnancy hypertension is correlated with sunlight intensity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010; 203:215.e1–215.e5.
- 7 Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2013; 347:f6564.
- 8 Phillips JK, Bernstein IM, Mongeon JA, Badger GJ. Seasonal variation in preeclampsia based on timing of conception. *Obstetrics and Gynecology* 2004; 104:1015–1020.
- 9 Rudra CB, Williams MA, Sheppard L, Koenig JQ, Schiff MA. Ambient carbon monoxide and fine particulate matter in relation to preeclampsia and preterm delivery in western Washington State. *Environmental Health Perspectives* 2011; 119:886–892.
- 10 Metoki H, et al. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSH study. *Clinical and Experimental Hypertension* 2012; 34:290–296.

- 11 Magnu P, Eskild A. Seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001; 108:1116–1119.
- 12 TePoel MRW, Saftlas AF, Wallis AB. Association of seasonality with hypertension in pregnancy: a systematic review. *Journal of Reproductive Immunology* 2011; 89:140–152.
- 13 Beltran A, Wu J, Laurent O. Associations of meteorology with adverse pregnancy outcomes: a systematic review of preeclampsia, preterm birth and birth weight. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2013; 11:91–172.
- 14 Rudra CB, Williams MA. Monthly variation in preeclampsia prevalence: Washington State, 1987–2001. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2005; 18:319–324.
- 15 Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008; 198:7–22.
- 16 Rossignol L, et al. A method to assess seasonality of urinary tract infections based on medication sales and google trends. *PLoS ONE* 2013; 8:e76020.
- 17 Lebreton E, et al. [Evaluation of a perinatal network using the first certificates of health.]. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2013; ••:•–•••.
- 18 Salomon L-J, Bernard J-P, de Stavola B, Kenward M, Ville Y. Poids et taille de naissance: courbes et équations. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2007; 36:50–56.
- 19 Zeitlin J, Blondel B, Alexander S, Bréart G, PERISTAT Group. Variation in rates of postterm birth in Europe: reality or artefact? *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007; 114:1097–1103.
- 20 Strand LB, Barnett AG, Tong S. Methodological challenges when estimating the effects of season and seasonal exposures on birth outcomes. *BMC Medical Research Methodology* 2011; 11:49.
- 21 Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365:785–799.
- 22 ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2002; 77:67–75.
- 23 Salomon LJ, Pizzi C, Gasparrini A, Bernard J-P, Ville Y. Prediction of the date of delivery based on first trimester ultrasound measurements: an independent method from estimated date of conception. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2010; 23:1–9.
- 24 Agresti A. Categorical data analysis. In: *Probability and Statistics*. Editor: John Wiley & Sons. New York: Wiley-Interscience, 2002; p. 710.
- 25 Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM. Racial/ethnic differences in the monthly variation of preeclampsia incidence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007; 196:324.e1–324.e5.
- 26 Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 107:1410–1416.
- 27 Storch HV. *Statistical Analysis in Climate Research*. ••: Cambridge University Press, 2001.
- 28 Pereira G, et al. Association between pre-eclampsia and locally derived traffic-related air pollution: a retrospective cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2005; 67:147–152.
- 29 Beste LA, et al. Pregnancy outcomes in smokers who develop pre-eclampsia. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2005; 19:12–18.
- 30 McCarthy FP, et al. Association between maternal alcohol consumption in early pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology* 2013; 122:830–837.
- 31 Räisänen S, et al. Smoking cessation in the first trimester reduces most obstetric risks, but not the risks of major congenital anomalies and admission to neonatal care: a population-based cohort study of 1,164,953 singleton pregnancies in Finland. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2014; 68:159–164.
- 32 Laurent O, Wu J, Li L, Milesi C. Green spaces and pregnancy outcomes in Southern California. *Health and Place* 2013; 24:190–195.

Supporting information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site:

Table S1. Severe pre-eclampsia rates and daily meteorological parameters according to months of conception during study.

Title Pages:

Severe pre-eclampsia and timing of maternal exposure to weather conditions

Names of the authors:

Thi-Chien Tran¹, Jacques Ropers⁴, Laurence Bussieres², Elodie Lebreton³, Patrick Rozenberg², Philippe Aegerter^{1,4}

Affiliations and addresses of the authors:

¹UPRES EA 2506 (Santé-Environnement Vieillessement), UFR Sciences de la Santé Paris Île-de-France Ouest, Université Versailles St-Quentin en Yvelines, 9, avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

²Département Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Poissy-St-Germain, 10 Rue du Champ Gaillard, 78300 Poissy, France

³Réseau Périnatal de l'Agence Régionale de Santé Île-de-France (Périnat-ARS-IDF), 2, Rue Saint-Martin, 75004 Paris, France

⁴Unité de Recherche Clinique Hôpital Universitaire Paris Île-de-France Ouest, 9, avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

Thi-Chien TRAN

Corresponding author:

Professor Philippe Aegerter

UPRES EA 2506 (Santé-Environnement-Vieillessement), UFR Sciences de la Santé Paris Île-de-France Ouest, Université Versailles St-Quentin en Yvelines

9, avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

Phone: +33 149095886

Fax: +33 149095827

Email: philippe.aegerter@apr.aphp.fr

Word count:

Abstract: 250 words

Text (Introduction, Method, Results, Discussion): 4,295

Figure titles: 56 words

References: 35

Tables: 3

Figures: 3

Supplementary data: 1 Table & 1 Figure

COMPETING INTERESTS: None

Thi-Chien TRAN

ABSTRACT

Background: Severe pre-eclampsia (SPE) is the second cause of maternal mortality worldwide. Pre-eclampsia vary by weather condition but the most influencing window (MIW) was unknown and impacts of multiple meteorological parameters have never been studied simultaneously. **Objectives:** To identify the MIW of maternal exposure to multiple meteorological parameters for SPE. **Methods:** From 2008 to 2013, all deliveries of women living in the Yvelines area, France, have been prospectively registered. For both 2- and 4-week windows, 14 meteorological parameters were classified into 3 clusters following corresponding synthetic meteorological parameters (SMPs). Among parameters grouped in 2-week cluster 1, 2 or 3, minimum humidity, maximum wind speed or 24-hour average temperature respectively showed the strongest correlation with its SMP. So, *Humidity*, *Wind* and *Temperature* were assigned to 2-week SMPs. We also obtained 4-week *Solar duration*, *Wind* and *Maximum humidity* SMPs. We estimated SMPs for 23 2-week then 21 4-week windows during 4 weeks before to 20 weeks after conception. Evidence ratio (ER) of each window was calculated by Akaike information criterion obtained from Cox models stratified by season of conception and adjusted on SMPs of the window and the same set of covariates for all models. The MIW was identified by the highest ER. **Results:** SPE was diagnosed in 845 (0.8%) of 102,909 singleton pregnancies. The highest ER was found at 6-7 weeks after conception where maternal exposure to 2-week *Wind* SMP reduced SPE. Sensitivity analyses provided similar results. **Conclusions:** Identification of the MIW is important for understanding the causes and prevention of pre-eclampsia.

Thi-Chien TRAN

INTRODUCTION

Pre-eclampsia is a pregnancy disorder diagnosed by the onset of hypertension and a proteinuria starting from 20 weeks of gestation onward. Pre-eclampsia especially severe or early-onset pre-eclampsia is an important cause of maternal and foetal morbidity and mortality¹⁻⁴.

Over the last years, the prevalence of pre-eclampsia has been increasing (3.3% during the period of 1968-1972 to 4.5% during the period of 1998-2002 in Europe⁵) and the rates of severe pre-eclampsia have been increasing (from 0.3% in 1980 to 1.4% in 2010 in the US⁶).

Early-onset pre-eclampsia (diagnosis before 34 weeks of gestation) and late-onset pre-eclampsia are considered to be different disease entities with different risk factors and prognosis. Most cases of severe pre-eclampsia derive from the progression of the early-onset.^{1,2,6}

Researchers support that the aetiology of pre-eclampsia is of disturbed placental function before the clinical onset^{1,3,7,8}. Jauniaux et al.⁹ found that at 8-9 and 10-11 weeks of gestation, an intervillous blood flow is significantly more commonly detected inside the placenta of abnormal pregnancies compared to normal controls. The onset of intervillous flow results in excessive placental oxidative stress in early pregnancy leading to pre-eclampsia^{1,3,8,9}

Previous studies have shown effects of seasonality of single meteorological parameters on pre-eclampsia with effect sizes depending on the timing of conception or delivery¹⁰⁻¹⁴. However, physiological explanation for the possible effects is unclear and the most influencing window (MIW) during pregnancy has not been investigated.

Thi-Chien TRAN

Although seasonality is closely related to multiple meteorological parameters, it does not accurately reflect real exposure to weather, given the large variability in meteorological conditions within a same season and between one year and the next. Thus, analyses based on actual meteorological measurements are more precise and specific than the “*Season*” factor^{10,12}. The effects of meteorological parameters have never been studied simultaneously due to strong correlations between principal parameters (temperature, solar and humidity)¹⁴ while many statistical techniques such as clustering analyses have been developed to reduce the dimensionality of multiple parameters and to avoid the problem of strong correlation by using synthetic variables.

Our study restricted to women with a discharge diagnosis of SPE with the objective to assess in which exposure window weather influences on the occurrence of SPE show the strongest effects. We also detailed weather impacts and seasonality of SPE in the window.

Thi-Chien TRAN

METHODS

Study area

The study was done in the Yvelines area (48°2N), west of the Paris region, France. With 1.5 million inhabitants, Yvelines is administratively divided into 262 municipalities. Urbanization level is highest in the north-east edge, near the Paris capital. Over half of inhabitants of the Yvelines work within the area (66.1%), whereas only a small minority work outside of the Paris region (0.1%) (INSEE - *Institut National de la Statistique et des Études Économiques*).

Data sources

We used three datasets: (i) maternal and birth, (ii) municipality-level, and (iii) meteorological data.

1. Maternal and birth data

From 2008 to 2013, all deliveries occurring after 20 weeks of gestation among women living in Yvelines area have been prospectively registered in the MYPA network registry (*Maternité en Yvelines et Périnatalité Active*, a member of the Regional Agency for Prenatal and Neonatal Health in Île-de-France, www.perinat-ars-idf.org). MYPA was approved by the French computer watchdog authority (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*).

MYPA collects over 19,000 deliveries per year with maternal, obstetrical, neonatal data and information on maternity ward using standard forms completed during pregnancy within the first week after delivery. More than 99% of all deliveries are recorded in the database.¹⁷

Thi-Chien TRAN

For each pregnancy, gestational age (in weeks) was estimated by ultrasound scan. The date of conception was then estimated from the date of delivery and gestational age.

Season was defined as *spring* (from 21st March to 20th June), *summer* (from 21st June to 20th September), *autumn* (from 21st September to 20th December) or *winter* (from 21st December to 20th March).

We used the following definitions for adverse birth outcomes: *Preterm* as a delivery before 37 weeks, *Very preterm* as a delivery before 34 weeks and *Very-low-birthweight* (VLBW) as a birthweight $\leq 1,500$ g.

2. Municipality-level data

Socio-economic parameters of 262 Yvelines municipalities were provided by INSEE.

3. Meteorological data

The French meteorological agency provided 14 daily meteorological parameters (**Table 2**) which were measured at 10 weather stations based in Yvelines (5 of them located in urban zones).

As daily measures across all meteorological stations were strongly correlated (Spearman correlation coefficients, $r > 0.9$), without any statistically significant difference between stations, each daily meteorological parameter was averaged over the Yvelines area.

Following Salomon et al.¹⁸, we considered that the true date of conception had a 95% probability to be included in a time interval starting from 5 days before the estimated date of conception to 5 days after. Thus, exposure to any meteorological parameter on a given day of conception was estimated as the Gaussian weighted mean in the 11 days surrounding the estimated date of conception.

Thi-Chien TRAN

Study participant

Because multiple pregnancies are well known as a serious risk factor of pre-eclampsia^{6,8,10,11}, we restricted to singleton pregnancies.

In France, there are only 1% deliveries after 41 weeks (post-term)¹⁹. Interruption of a pregnancy with SPE must be considered before 37 weeks³. In order to study SPE in a population representative of the population at large, we excluded post-term pregnancies.

To avoid under or respectively over representation of preterm birth at the beginning or at the end of the study period²⁰, we excluded pregnancies conceived before April 2007 or after April 2013 among deliveries from January 2008 to December 2013.

Finally, we excluded all observations with any missing values on the five key variables defined as number of foetuses, gestational age, maternal age, parity, and maternal residence.

Outcome

The outcome was severe pre-eclampsia defined as the presence of one or more of the following conditions: a systolic blood pressure ≥ 160 mmHg and/or a diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg, a 24-hour proteinuria > 0.5 g, a multisystem disorder, maternal cerebral symptoms (seizures, stroke)^{1,3,8}.

The reference group included pregnancies without SPE.

Exposure windows

To study pre-eclampsia, the period of interest was defined from week 4 before (-4) to week 20 after conception (20) because: i) pathogenesis of pre-eclampsia is a multistep process, in

Thi-Chien TRAN

which the first decidua-associated step should be initiated around implantation^{7,8}; ii) excessive placental oxidative stress in early pregnancy may result in pre-eclampsia^{8,9}; iii) risk factors identified before and at the beginning of pregnancy such as hypertension and/or vitamin D deficiency might adversely affect placentation in women who will later develop pre-eclampsia^{1,8,10,11}; iiiii) seasonal influences on pre-eclampsia appears to be more strongly related to early pregnancy than to the last months of pregnancy¹⁰⁻¹².

To study weather impact on SPE, we examined 2 widths of windows during the period.

For the first time, the 2-week windows were evaluated based on aetiology of pre-eclampsia which may be caused by intervillous flow during 2 weeks^{8,9}. Moreover the half-life of the vitamin D in the circulation is about 2 weeks²¹ and maternal vitamin D deficiency has been proposed as a risk factor for preeclampsia^{1,8,11}. We defined the first 2-week window from 4 to 3 weeks before conception (-4 to -3 weeks); the following was week -3 to -2 and the last was week 19 to 20 (19-20 weeks).

To compare with previous publications, we also evaluated 4-week windows because monthly averaged meteorological parameters have been studied¹²⁻¹⁴. The first 4-week window was -4 to -1 weeks; the second was -3 to 0 weeks and the last was 17-20 weeks.

Overall, we examined 23 2-week and 21 4-week windows.

Covariates

Covariables were chosen *a priori* based on literature:

- Maternal variables included age at delivery (years), smoking during pregnancy (yes/no), alcohol during pregnancy (yes/no), diabetic during pregnancy (yes/no), nulliparity (yes/no), previous preterm delivery (yes/no), previous caesarean delivery

Thi-Chien TRAN

(yes/no), sex of foetus (male/female), blue-collar worker (work involving manual labor: yes/no), education level (none or primary / secondary / bachelor's degree/ higher bachelor's degree) and marital status (single-mother: yes/no).^{1,2,6,10,14,22}

- municipality-level variables included urbanization level (urban or sub-urban: >1000 inhabitants per km² / rural: ≤ 1000 inhabitants per km²), proportion of inhabitant working outside of Yvelines (%), proportion of inhabitant blue-collar work (%) and annual median income tax per household (€).^{14,22,23}

Statistical analysis

Data description

In univariate analysis, statistical associations between occurrence of SPE and variables of interest were assessed by chi-square tests for qualitative variables and Wilcoxon Mann-Whitney tests for continuous variables.

Multiple imputation procedure

To minimize potential bias arising from maternal missing data, Multiple Imputation (MI) method was performed. MI process was checked by using the comparison of the distributions of observed and imputed data values.²⁴

Clustering Procedure

To avoid the strong correlations, for each width of window, meteorological parameters were standardized and clustered into groups. Synthetic meteorological parameters (SMPs or score components) of the corresponding clusters for each widths of window were obtained from VARCLUS procedures using Statistics Analysis System (SAS)²⁵. We then estimated SMPs for each exposure window.

Thi-Chien TRAN

The number of SMPs (k) was chosen based on 2 criteria: 1) selected SMPs had to account for >70% of the variability in the 14 meteorological parameters; 2) the maximum second eigenvalue in a cluster was >1.

We described correlations between the SMP and parameters included in the corresponding cluster. Name of SMP (and of cluster) was defined by meteorological parameter that showed the strongest correlation.

Severe pre-eclampsia modelling

Primary model

We applied stratified Cox models to examine associations of SMPs with the occurrence of SPE. To account the seasonality of major confounders related in the weather-SPE association, season of conception was used as stratifying variable. Gestational age was used as the time-scale.²⁶

Evidence ratio

Each ER of 2-week windows was calculated in 3 steps:

- First-step (common step): the median Akaike Information Criteria (AIC_0) of 5 AICs was obtained from stratified Cox models (Cox_0) adjusted on the covariables listed above if the p -values ≤ 0.05 (stepwise descending procedure).
- Second-step: for window i , the median AIC_i was calculated from a model adjusted on the retained covariables and k SMPs. We obtained 23 median AICs of the corresponding 2-week window.

Thi-Chien TRAN

- Third-step: with AIC_0 and 23 2-week median AICs, we calculated AIC_i weight for window i (2-week $AICw_i$) and AIC_0 weight (2-week $AICw_0$) for AIC_0 . ER_i was directly calculated as $AICw_i$ divided by the sum of $AICw_i$ and $AICw_0$. Finally, we obtained 23 ERs for 2-week windows.²⁷

The second- and third steps were reproduced to calculate 21 4-week ERs.

The most influencing window

The probability that a model adjusted on the retained covariables and all SMPs at any window (window i) is better than Cox₀ is measured by evidence ratio (ER_i)²⁷. Thus, among studied windows, the one with the highest ER value was considered as the most influencing window (MIW).

The impact of each SMP on the risk of SPE was estimated by hazard ratio (HR) and its 95% confidence intervals (95% CI). We detailed the impacts during the MIW.

Subgroup analyses

To assess possible differences of weather influence on early- and late-onset pre-eclampsia^{11,12}, we performed subgroup analyses to identify the MIW of each subgroup.

Seasonality of SPE

The MIW month was defined as the month in the middle of the MIW. There are 2 half-months in a month (the first half-month included the first 15 days of the month; the second half-month: from the 16th day to the last day of the month).

Thi-Chien TRAN

To assess the seasonality of SPE during the MIW, we plotted rates of SPE according to MIW half-month (equivalency with 2-week window). Standardized 2-week meteorological parameters were also presented to illustrate characteristics of each MIW half-month.

Sensitivity analyses

To assess if the MIW was changed by different SMPs impacts, we varied numbers of clusters of clustering procedure. Also, to assess if the MIW was changed after using different methods of ER calculation, we compared evidence ratios calculated from the maximum to the median AICs.

To verify the control for seasonality of potential and unmeasured confounders of weather-SPE associations, we applied Cox model stratified by the MIW half-month.

In the MIW, with regard to the possibility of errors in ascribing individual exposures, we excluded pregnant women living in municipalities with a high proportion of inhabitants working outside of Yvelines (above median), postulating that individual exposures may occur outside of Yvelines, thus being inadequately estimated.

Statistical software

Statistical analyses were performed using Statistics Analysis System, Inc version 9.3 (SAS_{9.3}), Cary, NC.

Thi-Chien TRAN

RESULTS

Study characteristics

MYPA registered 118,987 pregnancies delivered from January 2008 to December 2013. Firstly, we excluded 4,222 (3.5%) multiples pregnancies, 170 (0.1%) post-terms and 1,614 (1.4%) pregnancies conceived before April 2007 or after March 2013. No pre-eclampsia was diagnosed in post-term pregnancies. Finally, we excluded 10,072 (8.5%) women with a missing value on one of the 5 key variables, 75 (0.7%) of them developed SPE.

We included 102,909 singleton pregnancies, 845 (0.8%) were severe pre-eclampsia. SPE was diagnosed in 265 (13.3%) among 1,995 pregnancies delivered before 34 weeks and in 580 (0.6%) among 100,914 pregnancies delivered after 34 weeks.

Most pregnancies (80%) lived in municipalities of which proportion of inhabitants working outside of Yvelines was below the median of all Yvelines municipalities but the SPE rate was similar (0.8%) in women lived in municipalities with below (704/85,955) or above (141/16,954) the median.

As expected, we observed higher rates of adverse birth outcomes in the SPE group than in the reference group, mostly related to preterm (61.5% versus 10.7%) but also to very preterm (25.1% vs 1.1%) and VLBW (17.3% vs 0.7%).

Table 1 presents study characteristics according to the occurrence of SPE.

Among maternal variables, significantly higher rate of SPE were associated with blue-collar worker, lower education level, higher age, previous preterm delivery, previous caesarean delivery, diabetic pregnancy and nulliparity.

Thi-Chien TRAN

Among municipality-level variables, SPE was only significantly associated with urbanization level.

Characteristics of exposures

There was no extreme cold- and heat-wave during the study in Yvelines (Figure S1, supplementary data).

Meteorological parameters were correlated and some relations were linear. For 2-week window, there were strong correlation between solar radiation and solar duration ($r=0.9$); between solar radiation and temperature minimum or temperature maximum ($r=0.8$, $r=0.9$, respectively). Correlation increased with increasing width of window.

There was no significant difference of 2-week or 4-week meteorological parameters according to urbanization level of maternal municipalities.

For the both widths of windows, results obtained from clustering procedures indicated that the number of clusters should not be higher than 3.

When the number of clusters was 2, the partitioning clustering and the proportion of variation explained by the chosen clusters (68%) were identical for the both widths. Cluster 1 regrouped 10 parameters of which the correlation between solar radiation and its SMP was highest. Cluster 2 regrouped 4 parameters of which maximum wind speed showed the strongest correlation with its SMP.

When the number of clusters increased to 3, the 10 parameters included in the cluster 1 of the partition into 2 clusters were divided and noted 1 and 3, while the cluster 2 was unchanged.

Thi-Chien TRAN

The largest second eigenvalue of the 3 clusters was slightly over than 1 and the proportion of variation explained by the 3 SMPs was 75%. Based on clustering criterion defined above, the most optimal number of clusters was 3.

Table 2 presents the partition into 3 clusters and characteristics of the corresponding SMPs for 2-week and 4-week windows.

For 2-week window:

- Cluster 1 (2-week *Humidity* SMP) included 7 parameters of which minimum humidity showed the strongest and positive correlation with its SMP. Correlations were negatives between solar parameters and the SMP.
- Cluster 2 (2-week *Wind* SMP) included 4 parameters. Correlation between maximum wind speed and the SMP was highest. The SMP positively correlated with wind parameters and rainfall but negatively correlated with barometric pressure.
- Cluster 3 (2-week *Temperature* SMP) regrouped all 3 temperature parameters of which, the strongest correlation was showed between the SMP and 24-hour average temperature.

For 4-week window:

- Cluster 1 (4-week *Solar* SMP) regrouped 9 parameters of which the highest correlation was found for relation between solar duration and its SMP.
- Cluster 2 (4-week *Wind* SMP) was identical to the 2-week cluster 2.

Thi-Chien TRAN

- Cluster 3 (4-week *Maximum humidity* SMP) was presented by only maximum humidity.

The most influencing window

Maternal age, blue-collar worker, education level, previous preterm delivery, previous caesarean delivery, diabetic pregnancy, nulliparity and urbanization level of maternal municipality were retained and adjusted in Cox models stratified by the season of conception to examine the effects of SMPs on occurrence of SPE according to exposure windows.

Figure 1 displays 2-week and 4-week evidence ratios of SMPs influence on SPE. For both widths of windows, ER values of windows locating from 6 to 11 weeks after conception were higher than the others. The highest ER was found around the 7th week and an important increase of ER was noted around the 10th week. Among the studied windows, the highest 2-week ER (74.9%) was found at 6-7 weeks after conception that was considered as the most influencing window for the risk of SPE.

Subgroup analyses identified the MIW at 6-7 weeks for pregnancies delivered from 34 weeks of gestation but at 2-3 weeks for women delivered before 34 weeks (**Figure 2**).

In sensitivity analyses, the MIW was always found during 6-7 weeks after varying numbers of clusters (**Figure S2**, supplementary data). Moreover, we found the identical distribution of ERs calculated from the median or the maximum AIC.

Thi-Chien TRAN

Risk of severe pre-eclampsia in the most vulnerable exposure window

Figure 3 presents effect estimates (95% IC) of SMPs at each 2-week exposure window on SPE after considering the retained covariables. A significant reduced risk was observed in maternal exposure to *Wind* SMP at 6-7 weeks or to *Humidity* SMP at 9-10 weeks.

The adjusted HRs of SPE for maternal exposure to SMPs during the MIW and for confounders was detailed in **Table 3**.

A significant reduced risk was still observed in maternal exposure to *Wind* SMP during the MIW after using the MIW half-month as the stratified variable (HR: 0.89, 95% IC [0.81 - 0.98]) or after exclusion of pregnant women living in municipalities of which proportion of inhabitants working outside of Yvelines was above the median of all municipalities ((HR: 0.89 95% IC [0.80 - 0.99]).

We also observed a decreased SPE rates in the windy MIW half-months and the highest SPE rate in the second half-month of September marked by the lowest of wind speed and seasonal change from summer to autumn when weather was still hot and sunnier but temperature and solar duration stated to be decreased while humidity stated to be increased. (**Figure S1**, supplementary data).

DISCUSSION

This is the first study using variable clustering of multiple meteorological parameters to identify the duration from the beginning of the week 6th to the end of the week 7th after conception as the most influencing exposure window. The results were shown to be robust

Thi-Chien TRAN

after sensitive analyses. A significant reduced risk of severe pre-eclampsia was observed in maternal exposure to *Wind* synthetic meteorological parameter of the cluster including 3 wind parameters, barometric pressure and rainfall of which maximum of wind speed showed the strongest correlation with the protective SMP. Moreover, decreased SPE rates were observed in windy and cold MIW half-months.

Our findings reported weather-SPE influences closely depended on stages of gestation with weather influences in windows locating from 6 to 10 weeks after conception were higher than the others. The results were compatible with not only conclusions of seasonality of pre-eclampsia that appears to be more strongly related to early pregnancy^{10,12,28} but also the studies which suggest that the pathogenesis of pre-eclampsia may be started from the period.^{1,3,8,9,29}

Weeks 6-7 after conception marking by the end of the embryonic period is well known as the most vulnerable period of pregnancy because a potential accelerated maternal adaptations to physiological changes and placenta function²⁹. Jauniaux et al.⁹ showed that excessive placental oxidative stress in the trophoblast at the weeks could be a factor in the pathogenesis of pre-eclampsia. We also reported the highest weather influence on SPE in the same window. These findings suggest that the weather exposure window could have triggered the progress of maternal susceptibility to clinical pre-eclampsia.

Scientific evidence supports that pre-eclampsia may be caused by intervillous flow during 2 weeks⁷⁻⁹. We also found that weather influences of 2-week were higher than 4-week windows. It is even possible that 2-week window is enough for significant weather influences on the risks of pre-eclampsia.

Thi-Chien TRAN

Maternal exposure to air pollution^{28,30} associated with an increased risk of pre-eclampsia.

Outdoor, indoor pollution and weather parameters are often correlated as wind speed plays a role in diluting pollutants especially strong winds disperse pollutants³⁰. Increased rainfall decreases air pollution. Ozone positively correlated with particulate matter up to 2.5 microm in summer and negatively in winter. Too much humidity or too little humidity can not only significantly increase the effect of outdoor pollution but also indoors pollution^{28,30}. Moreover, by physiological explanation, wind provides immediate and constant benefits in physiological strain, thermal perception and performance. We deduce that favourable weather with strong wind and low temperature may protect pregnant women from the risk of SPE.

We found similar distribution of evidence ratios for all study participants and for women delivered after 34 weeks but the distribution was different with those delivered before 34 weeks of gestation. This result could be explained by the fact that early- and last-onset pre-eclampsia are different disease entities, so weather influence on 2 types of SPE was different.

As the windows locating from 6 to 10 weeks after conception were included in the season of conception, our findings of an increased rates of SPE in warmer and sunnier MIW half-months or in maternal exposure to *Solar radiation* SMP were similar to both non-tropical and tropical settings which showed a higher pre-eclampsia risk in warmer months of conception and with hypotheses that exposure to hot temperature leading to increase of many pre-eclampsia risk factors such as urinary tract infections, heart rate, shock index, rates of hypertension and decrease of melatonin concentration^{8,10,11,31}. Previous publications have shown that the risk factors may already present in early pregnancy of women who will later develop pre-eclampsia¹⁰⁻¹². However, some researchers found that winter of delivery with lower temperature and sunshine, higher humidity and lower barometric pressure lead to kind of vitamin D deficiency, vasospasm, intra-abdominal pressure, seizures also hypertension in

Thi-Chien TRAN

patients primed with pre-eclampsia^{13,14,32}. If the coherency of different incidences of pre-eclampsia between summer of conception and winter of delivery is clearly explained by a high inverse correlation between weather conditions at conception and delivery due to the length of year and pregnancy, hypotheses for physiological mechanisms of weather impact on pre-eclampsia seem to be contradictory. Moreover, Philips et al.¹⁰ showed a significant increased incidence of pre-eclampsia in summer of conception but the lowest incidence was observed in pregnancies conceived in July, a summer month. Rudra et al.¹¹ demonstrated the higher risk of pre-eclampsia for conceptions in warmer months while the highest prevalence of pre-eclampsia and SPE were found in February, a winter month. In our study, the highest rate of SPE was observed in the second half-month of September after 6-7 weeks of conception. This half-month is marked by the weather changes from summer to autumn. The results suggest that weather impacts on SPE depend on stage of gestation, pre-eclampsia types and on the timing of seasonal changes.

The findings reporting 0.8% SPE among Yvelines pregnancies may be compared with results observed in Europe^{8,33} and the United States^{4,11}. Consistently with literatures^{1,3,8,10,12,33}, in SPE group we respectively shown higher rate of known risk factors (**Table 3**) and adverse birth outcomes. Our results reinforced confidence in the validity of the data. Our observation of no association of SPE with alcohol or smoking during pregnancy in the both available and imputed data can be assessed in view of other studies that reported no effect of maternal smoking and drinking during pregnancy on pre-eclampsia^{34,35}.

The study has some limitations. Because mild pre-eclampsia was included in reference group, weather influences on SPE and mild pre-eclampsia have not been compared. If it can be separated, the weather-SPE association will be stronger compared to without pre-eclampsia.

Thi-Chien TRAN

Pre-eclampsia risk factors that vary by season were not recorded in our database. However, stratified models by season of conception or MIW half-months showed the weather-SPE association, so seasonality of those unmeasured factors may not bias the results.

Maternal workplace and time spent outdoor before and during pregnancy were not documented in our database. However, Yvelines is a relatively small area and no major differences between any meteorological stations were observed during the study. With small geographic area, exposure measurements are more homogeneous; estimated individual exposures are more precise; the weather-SPE relation is less perturbed by confounding factors such as differences in health-care systems; socio-economic and geographic conditions are also more homogenous. Sensitivity analyses excluding municipalities with high proportions of inhabitants working outside the area did not alter the observed associations. This may be related to the fact that over half of inhabitants of the Yvelines work within the area, whereas only a small minority work outside of the Paris region. Furthermore, Yvelines and others areas of the Paris region share the same climatic conditions.

In the context of climatic change, our findings have potentially serious public health implications. Pregnant women should be informed about the favourable and danger weather to ensure their pregnancy and to protect themselves. As well as the obvious health benefits, reducing the occurrence of SPE would also have economic benefits and would reduce the stress on the health-care system. SPE is the second cause of maternal mortality worldwide, and it is important to identify its mechanisms. Our finding reinforces the hypotheses concerning the early aetiology. Identification of the most influencing window is important for the prevention of pre-eclampsia. Further investigation into the biologic mechanism for this finding would be required.

Thi-Chien TRAN

Reference

1. Sibai, B., Dekker, G. & Kupferminc, M. Pre-eclampsia. *Lancet* **365**, 785–799 (2005).
2. Hernández-Díaz, S., Toh, S. & Cnattingius, S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* **338**, b2255 (2009).
3. Uzan, J., Carbonnel, M., Piconne, O., Asmar, R. & Ayoubi, J.-M. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc. Health Risk Manag.* **7**, 467–474 (2011).
4. Ananth, C. V., Keyes, K. M. & Wapner, R. J. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* **347**, f6564 (2013).
5. Dahlstrøm, B. L., Ellstrøm Engh, M., Bukholm, G. & Øian, P. Changes in the prevalence of pre-eclampsia in Akershus County and the rest of Norway during the past 35 years. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **85**, 916–921 (2006).
6. Catov, J. M., Ness, R. B., Kip, K. E. & Olsen, J. Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. *Int. J. Epidemiol.* **36**, 412–419 (2007).
7. Dekker, G. A. & Sibai, B. M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **179**, 1359–1375 (1998).
8. Steegers, E. A. P., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J. & Pijnenborg, R. Pre-eclampsia. *Lancet* **376**, 631–644 (2010).
9. Jauniaux, E., Hempstock, J., Greenwold, N. & Burton, G. J. Trophoblastic Oxidative Stress in Relation to Temporal and Regional Differences in Maternal Placental Blood Flow in Normal and Abnormal Early Pregnancies. *Am. J. Pathol.* **162**, 115–125 (2003).
10. Phillips, J. K., Bernstein, I. M., Mongeon, J. A. & Badger, G. J. Seasonal variation in preeclampsia based on timing of conception. *Obstet. Gynecol.* **104**, 1015–1020 (2004).

Thi-Chien TRAN

11. Rudra, C. B. & Williams, M. A. Monthly variation in preeclampsia prevalence: Washington State, 1987–2001. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* **18**, 319–324 (2005).
12. Algert, C. S., Roberts, C. L., Shand, A. W., Morris, J. M. & Ford, J. B. Seasonal variation in pregnancy hypertension is correlated with sunlight intensity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **203**, 215.e1–5 (2010).
13. TePoe, M. R. W., Saftlas, A. F. & Wallis, A. B. Association of seasonality with hypertension in pregnancy: a systematic review. *J. Reprod. Immunol.* **89**, 140–152 (2011).
14. Beltran, A., Wu, J. & Laurent, O. Associations of Meteorology with Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review of Preeclampsia, Preterm Birth and Birth Weight. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11**, 91–172 (2013).
15. Subramaniam, V. Seasonal variation in the incidence of preeclampsia and eclampsia in tropical climatic conditions. *BMC Womens Health* **7**, 18 (2007).
16. Bodnar, L. M., Catov, J. M. & Roberts, J. M. Racial/ethnic differences in the monthly variation of preeclampsia incidence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **196**, 324.e1–5 (2007).
17. Lebreton, E. *et al.* [Evaluation of a perinatal network using the first certificates of health.]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* (2013). doi:10.1016/j.jgyn.2013.02.009
18. Salomon, L. J., Pizzi, C., Gasparrini, A., Bernard, J.-P. & Ville, Y. Prediction of the date of delivery based on first trimester ultrasound measurements: an independent method from estimated date of conception. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* **23**, 1–9 (2010).
19. Zeitlin, J., Blondel, B., Alexander, S., Bréart, G. & PERISTAT Group. Variation in rates of postterm birth in Europe: reality or artefact? *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **114**, 1097–1103 (2007).

Thi-Chien TRAN

20. Strand, L. B., Barnett, A. G. & Tong, S. Methodological challenges when estimating the effects of season and seasonal exposures on birth outcomes. *BMC Med. Res. Methodol.* **11**, 49 (2011).
21. Holick, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **80**, 1678S–88S (2004).
22. Rudra, C. B., Williams, M. A., Sheppard, L., Koenig, J. Q. & Schiff, M. A. Ambient Carbon Monoxide and Fine Particulate Matter in Relation to Preeclampsia and Preterm Delivery in Western Washington State. *Environ. Health Perspect.* **119**, 886–892 (2011).
23. Laurent, O., Wu, J., Li, L. & Milesi, C. Green spaces and pregnancy outcomes in Southern California. *Health Place* **24**, 190–195 (2013).
24. Lee, K. J. & Carlin, J. B. Multiple imputation for missing data: fully conditional specification versus multivariate normal imputation. *Am. J. Epidemiol.* **171**, 624–632 (2010).
25. Zou, J. *et al.* Geographic Divisions and Modeling of Virological Data on Seasonal Influenza in the Chinese Mainland during the 2006–2009 Monitoring Years. *PLoS ONE* **8**, e58434 (2013).
26. Wu, C. S. *et al.* Diseases in children born to mothers with preeclampsia: a population-based sibling cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **204**, 157.e1–5 (2011).
27. Wagenmakers, E.-J. & Farrell, S. AIC model selection using Akaike weights. *Psychon. Bull. Rev.* **11**, 192–196 (2004).
28. Wu, J. *et al.* Association between Local Traffic-Generated Air Pollution and Preeclampsia and Preterm Delivery in the South Coast Air Basin of California. *Environ. Health Perspect.* **117**, 1773–1779 (2009).
29. *Obstetric and intrapartum emergencies: a practical guide to management.* (Cambridge University Press, 2013).

Thi-Chien TRAN

30. Ritz, B. Ambient Air Pollution and Risk of Birth Defects in Southern California. *Am. J. Epidemiol.* **155**, 17–25 (2002).
31. Conde-Agudelo, A., Villar, J. & Lindheimer, M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **198**, 7–22 (2008).
32. Sawchuck, D. J. & Wittmann, B. K. Pre-eclampsia renamed and reframed: Intra-abdominal hypertension in pregnancy. *Med. Hypotheses* (2014). doi:10.1016/j.mehy.2014.08.001
33. Lykke, J. A., Langhoff-Roos, J., Lockwood, C. J., Triche, E. W. & Paidas, M. J. Mortality of mothers from cardiovascular and non-cardiovascular causes following pregnancy complications in first delivery: Pregnancy complications and subsequent maternal mortality. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **24**, 323–330 (2010).
34. Beste, L. A. *et al.* Pregnancy outcomes in smokers who develop pre-eclampsia. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **19**, 12–18 (2005).
35. McCarthy, F. P. *et al.* Association between maternal alcohol consumption in early pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.* **122**, 830–837 (2013).

Thi-Chien TRAN

Table 1. Characteristics of participants [mean \pm SD^a or *n* (%)^b] according to severe pre-eclampsia diagnosis

Variable	Reference n = 102,064	SPE ^c (n = 845)	p-value
Maternal and birth data			
Age at delivery, years	31.1 \pm 5.1	31.6 \pm 5.6	0.04
Education level			0.01
<i>None or Primary</i>	2,208 (2.8%)	26 (4.0%)	
<i>Secondary</i>	11,054 (13.8%)	104 (15.9%)	
<i>Bachelor's degree</i>	16,749 (20.9%)	153 (23.4%)	
<i>Higher bachelor's degree</i>	50,063 (62.5%)	370 (56.7%)	
<i>Missing</i>	21,99	192	
Blue-collar worker			<.0001
<i>No</i>	32,015 (44.8%)	206 (34.9%)	
<i>Yes</i>	39,434 (55.2%)	385 (65.1%)	
<i>Missing</i>	30,616	254	
Single-mother			0.09
<i>No</i>	82,197 (97.8%)	653 (96.9%)	
<i>Yes</i>	1,807 (2.2%)	21 (3.1%)	
<i>Missing</i>	18,061	171	
Drunk alcohol during pregnancy			0.70
<i>No</i>	82,352 (99.7%)	715 (99.6%)	
<i>Yes</i>	277 (0.3%)	3 (0.4%)	
<i>Missing</i>	19,436	127	
Smoked during pregnancy			0.28
<i>No</i>	78,079 (94.4%)	670 (93.4%)	
<i>Yes</i>	4,657 (5.6%)	47 (6.6%)	
<i>Missing</i>	19,329	128	
Previous preterm delivery			<.0001
<i>No</i>	86,742 (95.9%)	699 (89.6%)	
<i>Yes</i>	3,734 (4.1%)	81 (10.4%)	
<i>Missing</i>	11,589	65	
Previous caesarean delivery			0.0001
<i>No</i>	87,293 (89.8%)	696 (85.7%)	
<i>Yes</i>	9,924 (10.2%)	116 (14.3%)	
<i>Missing</i>	4,848	33	
Nulliparity pregnancy			<.0001
<i>No</i>	59,692 (58.5%)	351 (41.5%)	
<i>Yes</i>	42,373 (41.5%)	494 (58.5%)	
Diabetic pregnancy			<.0001
<i>No</i>	98,003 (96.0%)	713 (84.4%)	
<i>Yes</i>	4,062 (4.0%)	132 (15.6%)	
Municipality-level data			
Urbanization level			0.01
<i>Rural</i>	22,828 (22.4%)	159 (18.8%)	
<i>Urban or Sub-urban</i>	79,237 (77.6%)	686 (81.2%)	
Yvelines inhabitant blue-collar worker, %	11.3 \pm 5.6	11.3 \pm 5.5	0.48
Inhabitant working outside of Yvelines, %	39.9 \pm 5.3	40.2 \pm 5.2	0.11
Annual median income tax per household (€)	37,648 \pm 8 419	37,525 \pm 7 902	0.77

^aSD: standard deviation
^bn: number and percent, unless otherwise indicated
^cSPE: Severe pre-eclampsia

Table 2. Characteristics of weather clusters and synthetic meteorological parameters

2-week window				4-week window				
Quality of variable clustering	Humidity SMP (Cluster 1)	Wind SMP (Cluster 2)	Temperature SMP (Cluster 3)	Quality of variable clustering	Solar SMP (Cluster 1)	Wind SMP (Cluster 2)	Maximum humidity SMP (Cluster 3)	
Cumulative proportion of variation explained	52.0%	67.6%	74.9%	Cumulative proportion of variation explained	54.0%	67.9%	74.8%	
Maximum second eigenvalue	2.7	1.4	1.0	Maximum second eigenvalue	2.3	1.3	1.0	
Classification of meteorological parameters and correlation between each parameter with its own SMP				Classification of meteorological parameters and correlation between each parameter with its own SMP				
aMeteorological parameter	Cluster	Correlation		aMeteorological parameter	Cluster	Correlation		
Minimum humidity	Cluster 1	0.97	0.25	-0.71	Solar radiation	0.95	-0.19	-0.13
Duration of humidity ≥80%		0.95	0.20	-0.68	Maximum temperature	0.94	-0.21	0.01
Solar duration		-0.95	-0.36	0.70	Solar duration	0.94	-0.36	-0.20
Duration of humidity ≤40%		-0.82	-0.27	0.52	Duration of humidity ≥80%	-0.93	0.22	0.22
Solar radiation		-0.91	-0.16	0.82	Minimum humidity	-0.93	0.22	0.43
Duration of precipitation		0.80	0.63	-0.53	Hourly temperature average	0.91	-0.17	-0.04
Maximum humidity		0.39	0.18	-0.03	Minimum temperature	0.84	-0.11	0.01
Maximum of wind speed	Cluster 2	0.16	0.91	-0.02	Duration of humidity ≤40%	0.78	-0.29	-0.22
Mean of wind speed at 10 meters		0.40	0.85	-0.32	Duration of precipitation	-0.80	0.59	0.22
Barometric pressure		-0.19	-0.69	-0.04	Maximum of wind speed	-0.12	0.92	-0.01
Rainfall		0.34	0.69	0.11	Mean of wind speed at 10 meters	-0.47	0.87	0.02
Hourly temperature average	Cluster 3	-0.73	-0.09	1.00	Rainfall	-0.15	0.61	0.30
Minimum temperature		-0.61	-0.00	0.99	Barometric pressure	0.08	-0.56	0.28
Maximum temperature		-0.79	-0.13	0.99	Maximum humidity	-0.18	0.02	1.00

a: Standardized meteorological parameters; SMP: synthetic meteorological parameter

^a: Standardized meteorological parameters; SMP: synthetic meteorological parameter

Table 3. Influence of synthetic meteorological parameters^a during 6-7 weeks after conception on the risk of severe pre-eclampsia

Variable	Model 1 ^b	Model 2 ^c	
	HR [95% CI] ^d	HR [95% CI] ^d	p-value
Maternal age at delivery, years	1.05 [1.03 - 1.06]	1.05 [1.03 - 1.06]	<.0001
Maternal education level			
None and Primary (Reference)	1	1	
Secondary	0.80 [0.48 - 1.33]	0.80 [0.48 - 1.33]	0.40
Bachelor's degree	0.73 [0.46 - 1.16]	0.73 [0.46 - 1.16]	0.19
Higher bachelor's degree	0.62 [0.41 - 0.95]	0.63 [0.41 - 0.96]	0.03
Maternal blue-collar worker, <i>Yes versus No</i>	1.35 [1.07 - 1.72]	1.35 [1.06 - 1.72]	0.03
Previous preterm delivery, <i>Yes versus No</i>	3.35 [2.61 - 4.29]	3.34 [2.61 - 4.29]	<.0001
Previous caesarean delivery, <i>Yes versus No</i>	1.97 [1.57 - 2.47]	1.97 [1.58 - 2.47]	<.0001
Nulliparity, <i>Yes versus No</i>	4.31 [3.56 - 5.22]	3.53 [2.96 - 4.21]	<.0001
Diabetic pregnancy, <i>Yes versus No</i>	3.52 [2.95 - 4.20]	4.31 [3.56 - 5.22]	<.0001
Urbanization level in maternal municipality, <i>Urban and Sub-urban versus Rural</i>	1.20 [1.01 - 1.43]	1.20 [1.01 - 1.43]	0.03
<i>Humidity SMP</i>		0.96 [0.85 - 1.10]	0.60
<i>Wind SMP</i>		0.90 [0.82 - 0.99]	0.03
<i>Temperature SMP</i>		1.04 [0.88 - 1.22]	0.66

^a: Synthetic meteorological parameters = SMP (*Humidity* SMP of the Cluster 1 that regrouped 4 humidity parameters, solar duration, solar radiation, and duration of precipitation; *Wind* SMP of the Cluster 2 that regrouped 3 wind parameters, rainfall and barometric pressure; *Temperature* SMP of the Cluster 3 that regrouped the 3 temperature parameters)

^b: Model stratified by season of conception and adjusted on retained covariables (models Cox₀)

^c: Model stratified by season of conception, adjusted on retained covariables and SMPs at weeks 6-7 after conception

^d: HR = hazard ratio and CI = confidence intervals obtained from model stratified by the season of conception

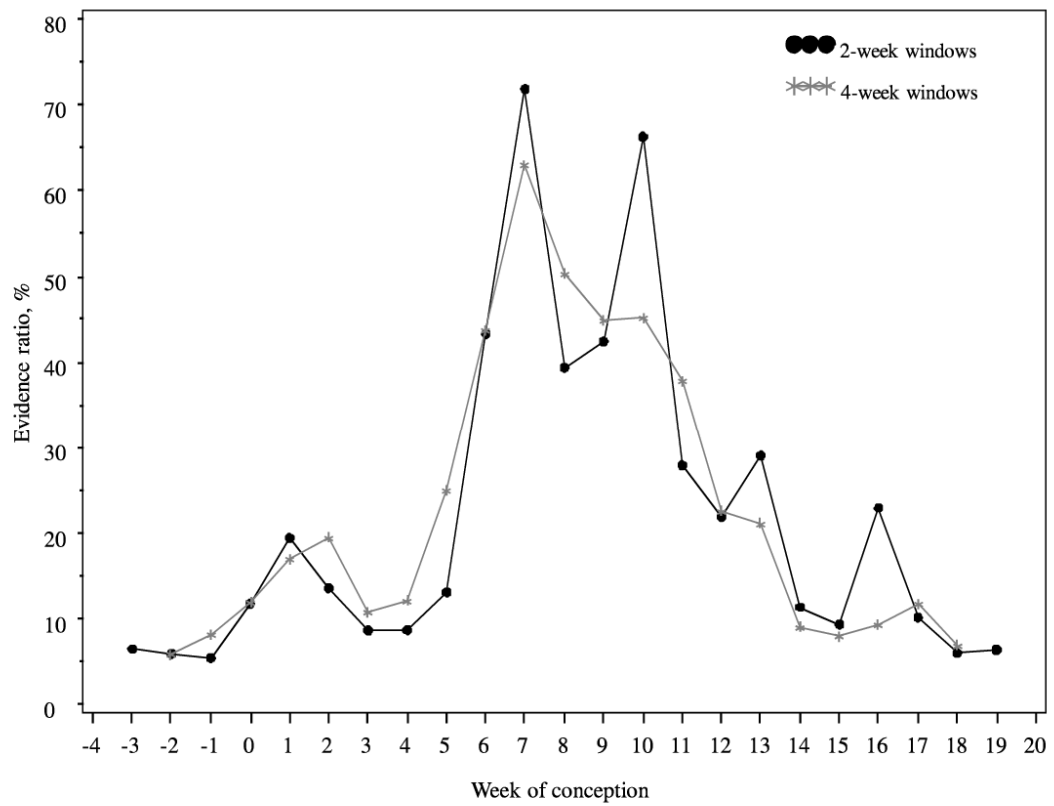


Figure 1. Evidence ratios for influence of synthetic meteorological parameters at each 2-week or 4-week window on severe pre-eclampsia

Thi-Chien TRAN

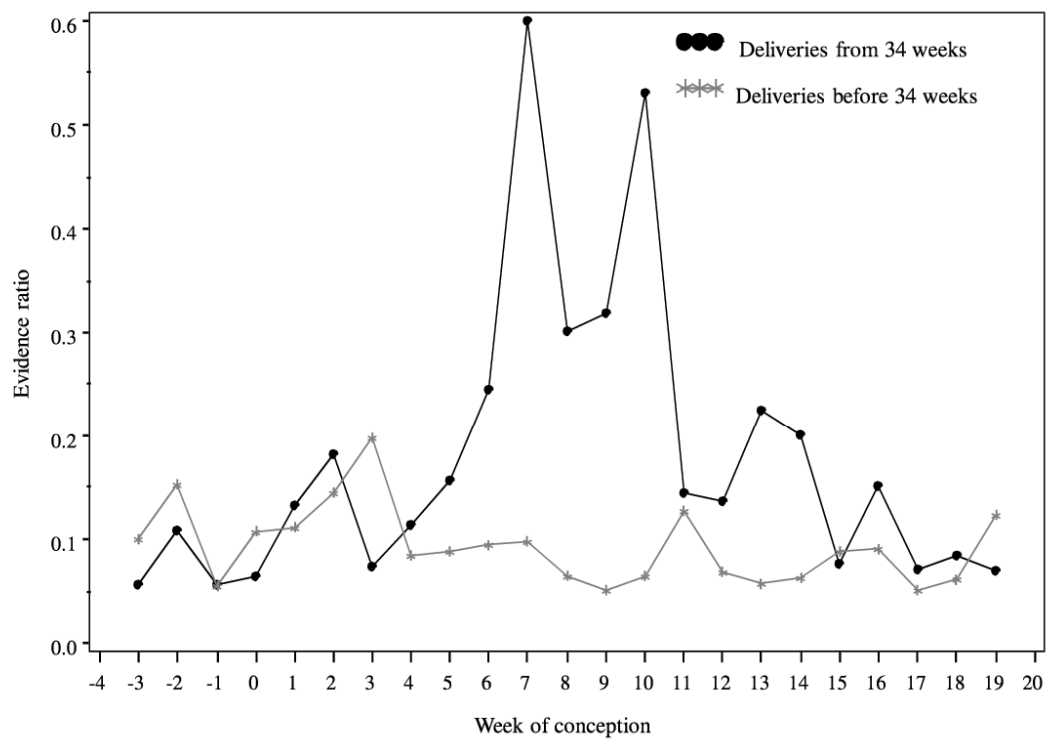


Figure 2. Evidence ratios for influence of synthetic meteorological parameters at each 2-week windows on severe pre-eclampsia in subgroup analyses

Thi-Chien TRAN

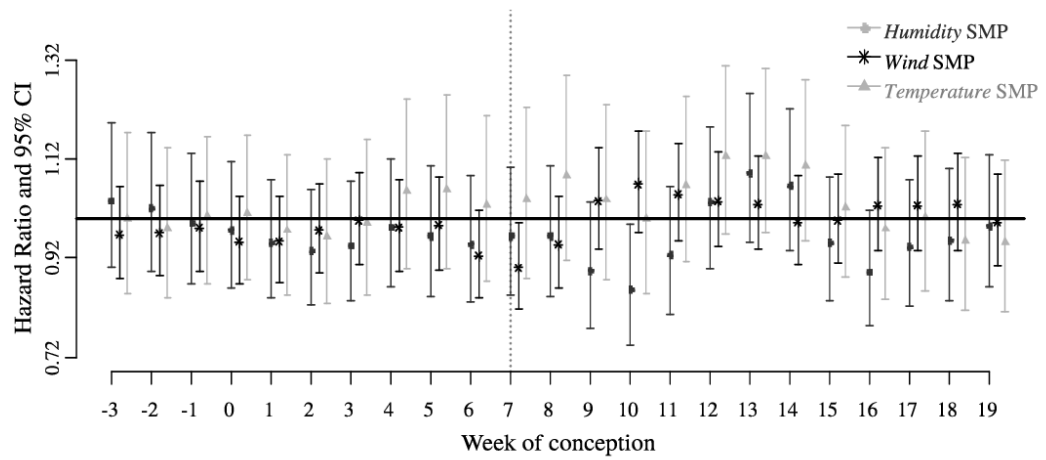


Figure 3. Effect estimates (95% IC) of synthetic meteorological parameters at each 2-week windows on severe pre-eclampsia

Thi-Chien TRAN

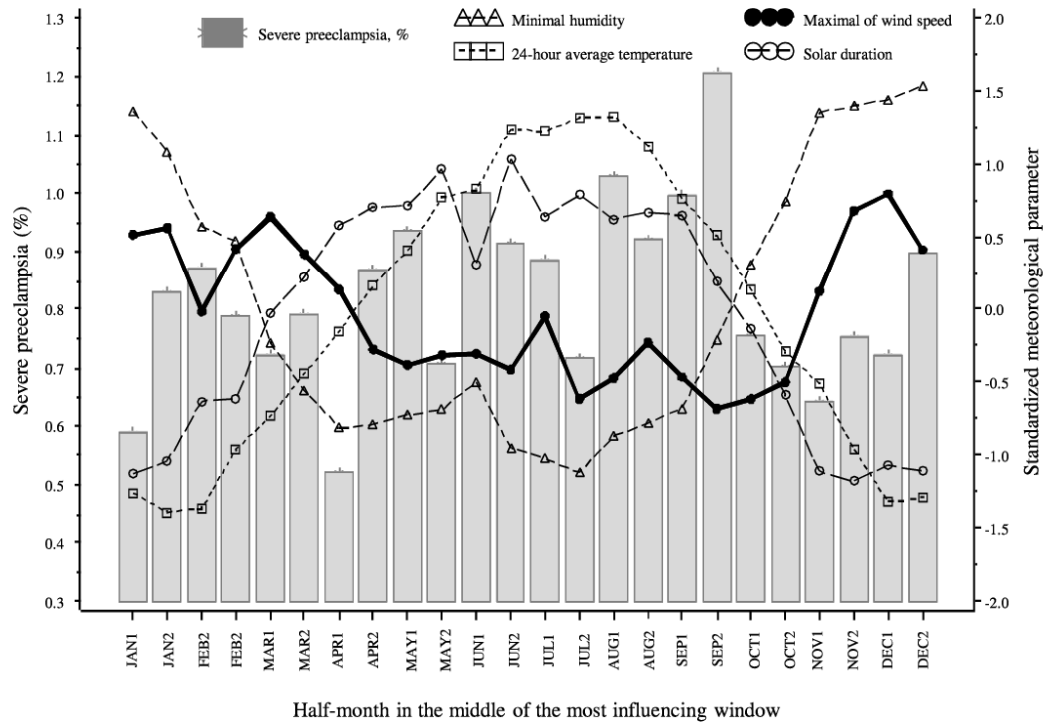


Figure S1 (supplementary data): Rate of severe pre-eclampsia and 2-week meteorological parameters according to the MIW haft-months

Thi-Chien TRAN

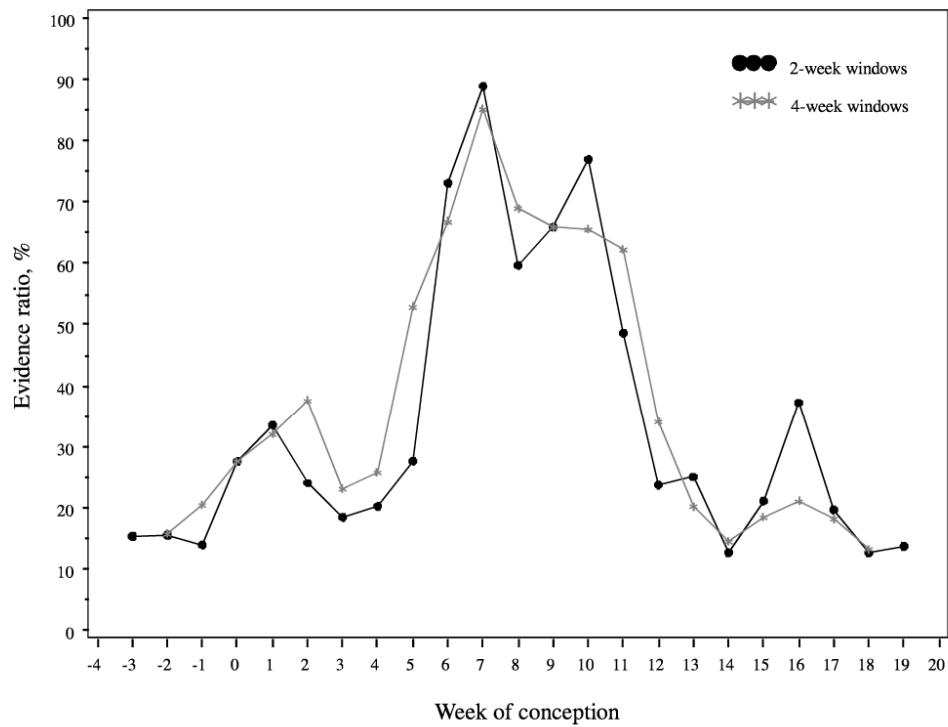


Figure S2. Evidence ratios at exposure windows in sensitive analyses after choosing the 2 clusters from clustering procedures

Thi-Chien TRAN

V. Communication



**International Society for
Environmental Epidemiology**
September, 13th-16th 2011

Palau de Congressos de Barcelona - Fira de Barcelona

This is to certify that

Thi-Chien Tran

presented the following paper as Poster

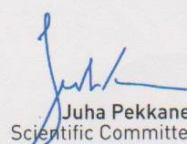
DO METEOROLOGICAL CONDITIONS PLAY A ROLE IN OCCURENCE
OF PREECLAMPSIA ?

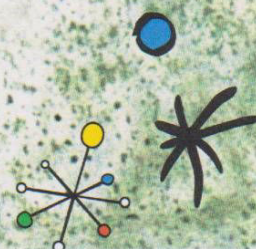
Thi-Chien Tran, Ariane Ariane, Patrick Rozenberg, Philippe Aegerter

at the 23rd International ISEE Conference International Society for Epidemiology
September, 13th - 16th, 2011 Barcelona, Spain


Mark J Nieuwenhuijsen
Conference Chair


Manolis Kogevinas
Conference Co-Chair


Juha Pekkanen
Scientific Committee Chair





ATTESTATION DE PARTICIPATION

Nous, Fred PACAUD, Président du Comité scientifique et Alain LEVEQUE, Président du Comité d'organisation du Congrès ADELf / EPITER, attestons que :

Melle. TRAN Thi-Chien

a participé au **V^{ème} Congrès International d'Epidémiologie ADELf / EPITER**

Organisé du 12 au 14 septembre 2012
à Flagey (Bruxelles – Belgique)

Pour faire et valoir ce que de droit.

Professeur Fred PACAUD
Président du Comité
scientifique

Professeur Alain LEVEQUE
Président du Comité
d'organisation

Congrès ADELf-EPITER Bruxelles 2012 | École de Santé Publique-ULB | Route de Lennik 808, CP591 | B-1070 Bruxelles | Belgique | CONTACT : Myriam DEKERPEL |
COURRIEL : Myriam.Dekerpel@ulb.ac.be | TÉL : + 32 2 555 40 11 | FAX : + 32 2 555 40 49 | WEB : www.adelf2012-bruxelles.be
COORDONNÉES BANCAIRES : BNP-PARIBAS-FORTIS 001-6421666-51 | IBAN: BE75 0016 42 16 6651 | BIC: GEBABEBB

ISEE 2014 Abstract - Congratulations!

jrbpro@xmission.com <jrbpro@xmission.com>

28 avril 2014 à 23:28

À : thi-chien.tran@ens.uvsq.fr

Dear TRAN Thi-Chien:

Congratulations! Your abstract entitled 'Vulnerable window of maternal exposure to meteorological conditions and the risk of severe preeclampsia ' has been accepted for presentation at the 26th annual International Society for Environmental Epidemiology conference to be held in Seattle, Washington, USA on August 24-28, 2014.

The Scientific Program Committee is in the process of selecting which abstracts will be chosen for oral presentations and which will be selected for presentation as posters. You will receive a notification in May 2014 with your presentation format and date assignment with further instructions on presentation format requirements and timelines.

Registration for the conference is now available on the conference website, <http://www.isee2014.org>. Additional information regarding the program will be posted on the website as it becomes available. For questions regarding VISA application assistance, please email isee2014@uw.edu.

If you know now that you are unable to present your paper at the meeting, please contact us immediately as we have space limitation, and withdrawal of a paper now will allow us to accept someone else's work. In any event, you must notify us no later than June 15 to remove your paper from the conference materials. Please email jrbpro@xmission.com if you will be unable to present.

Thank you for your contribution to the meeting. We look forward to seeing you in Seattle this August!

Sincerely,

Joel & Molly

ISEE 2014 Conference Co-Chairs

VI. Formations doctorales

Récapitulatif des crédits de formation doctorale

TRAN Thi-Chien

Total de crédits validés : **33**

	Intitulé du séminaire suivi	Crédits
2012	Séminaire de suivi des thèses 6 juin 2012	1
2013	Séminaire de suivi des thèses 20 mars 2013	1
2013	Séminaire ED 420 "Le modèle multi-niveaux : principes et applications"	2
2012	Séminaire de suivi des thèses 16 mars 2012	1
2012	"Construire son projet professionnel [...]" + formations LATEX débutant et approfondissement (Univ. Paris Sud, SIP)	1
2012	"Writing a scientific paper" (Univ. Paris Sud, SIP)	1
2012	"Apprendre à enseigner : Apprentissage de l'écoute et d'un langage factuel - Analyse des émotions professionnelles" (Univ. Paris Sud, SIP)	2
2013	Séminaire ED 420 "Le calcul économique appliqué aux actions de soins"	2
2012	Module "Droit et propriété intellectuelle" (Supélec, Orsay)	3
2012	Modélisation statistique des variations géographiques en épidémiologie (Séminaire ED 420)	3
2015	1ère Journée de l'Ecole Doctorale (Faculté de Médecine Paris Sud, Kremlin-Bicêtre)	2
2012	Séminaire ED 420 "Utilisation des données de mortalité et de causes de décès pour la recherche en santé publique"	2
2012	Histoire et épistémologie de l'épidémiologie moderne (Séminaire ED 420)	2
2012	Diffusion et valorisation des productions de la recherche doctorale (Univ. Paris Sud)	1
2013	Séminaire de suivi des thèses 5 juin 2013	1

Récapitulatif des crédits de formation doctorale

2013	Les principes de réalisation d'un diaporama pédagogique (SIP, U. Paris Sud)	1
2013	Séminaire de suivi des thèses 19 avril 2013 - Discutant	2
2013	Séminaire de suivi des thèses 19 avril 2013	1
2012	Apprendre à enseigner : Analyse Cognitive des Mémoires et des Représentations (SIP, U. Paris Sud)	2
2012	Analyse de survie avancée (Séminaire ED 420)	2



**DIRECTION DE LA RECHERCHE,
DES ETUDES DOCTORALES ET
DE LA VALORISATION**

Service Formation et Ecoles Doctorales

Tél. 01 39 25 78 85

Mél. : Doctoriales@uvsq.fr

Versailles, le 16 juillet 2013

à

Mme Thi-Chien Tran
77 rue Sevin Vincent
92210 Saint-Cloud

**ATTESTATION DE PRESENCE
AU SEMINAIRE DOCTORIALES® 2013
DU LUNDI 17 AU VENDREDI 21 JUIN**

Je soussigné, Professeur Fethi BEN OUEZDOU, atteste que **Mme Thi-Chien Tran** a assisté au séminaire résidentiel « Doctoriales 2013 » organisé par l'UVSQ, du Lundi 17 au Vendredi 21 Juin 2013 à Vélizy.

PROGRAMME DU SEMINAIRE

Conférences et Interventions :

- **Mobilité professionnelle des docteurs : tendances du marché de l'emploi**
 - *Mélanie RIBAS – Directrice adjointe de l'ABG Intellagence*
- **Lancement du projet innovant : Business project et business plan**
 - *Mourad ATTARÇA – Maître de Conférences en Sciences de Gestion, UVSQ*
 - *Annie BELLIER – Vice-Présidente en charge de la professionnalisation et des relations entreprises, UCP*
 - *Fethi BEN OUEZDOU – Vice-Président en charge de la valorisation de la Recherche et Innovation, UVSQ*
 - *Cédric MAYER – Professeur des Universités en Chimie, co-fondateur associé de la société OLEDCOMM*
- **L'intégration des jeunes docteurs en entreprise**
 - *Marina FOURNIER – Manager en marketing et communication, Adoc Talent Management*
- **L'entrepreneuriat scientifique**
 - *Mourad ATTARÇA – Maître de Conférences en Sciences de Gestion, UVSQ*
- **Présentations orales des équipes projet devant le jury**
 - *Damien BIDALLIER – Conseiller entreprise, Centre Francilien de l'innovation*
 - *Christophe POUPART – Directeur d'ACCET Val d'Oise Technopole*
 - *Elizabeth RODRIGUES – Chargée de mission veille économique et stratégique et Directrice territoriale de la communauté d'agglomération de Saint-Quentin en Yvelines*
 - *Alain de LARMINAT – Responsable scientifique, Altran*
 - *Sébastien CAUWET, Directeur de Télécom & Management SudParis Entrepreneurs*
- **Table ronde : Témoignages de docteurs en entreprises**
 - *Emmanuelle PIERRE MARIE – Docteur en Sociologie, Agence d'urbanisme de Rouen*
 - *Stefano BONELLI – Docteur en Science du Climat et de l'Environnement, ERM France*
 - *Paul-François DOUBLIEZ – Docteur en Robotique, Adept Technology*
- **Valorisation de la thèse et le recrutement**
 - *Olivier GODARD – Directeur associé du cabinet de conseil en ressources humaines & management, EUROBOOSTER*
- **La Propriété Industrielle**
 - *Pascal CORBEL – Vice-président en charge du Développement, des Partenariats et du Mécénat, UVSQ*
- **Les Réseaux Sociaux**
 - *Francis GUERIN, Maître de Conférences en Sociologie, Institut National des Sciences Appliquées de Rouen*

Travaux de groupe sur :

- Le projet innovant
- Atelier Entretien



UNIVERSITÉ DE VERSAILLES
SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES
DIRECTION DE LA RECHERCHE, DES ETUDES
DOCTORALES ET DE LA VALORISATION
55 av de Paris - 78035 Versailles Cedex
Reccherche@uvsq.fr / www.uvsq.fr

**Le Vice-Président
Valorisation de la Recherche et Innovation**
Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines
Pr Fethi BEN OUEZDOU

Votre école doctorale pourra valider cette formation qui s'inscrit dans le cadre de la professionnalisation des jeunes chercheurs.

UNIVERSITÉ DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES
55, Avenue de Paris - 78035 Versailles Cedex - T: 01 39 25 78 85 - www.uvsq.fr